

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-119271

(43)Date of publication of application : 25.04.2000

(51)Int.Cl.

C07D471/04
A61K 31/00
A61K 31/445
A61K 31/47
A61K 31/495
A61K 31/535
A61K 31/54
C07D471/14
C07D495/14

(21)Application number : 11-216125

(22)Date of filing : 30.07.1999

(71)Applicant : HOKURIKU SEIYAKU CO LTD

(72)Inventor : KATO HIDEO
SAKAGUCHI JUN
AOYAMA MAKOTO
IZUMI TOMOYUKI
KATO KENICHI

(30)Priority

Priority number : 10241062 Priority date : 12.08.1998 Priority country : JP

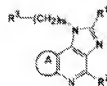
(54) 1H-IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a compound having an inhibitory action on production of tumor necrosis factor(TNF) and interleukin-1(IL-1).

SOLUTION: This 1H-imidazopyridine derivative is shown by the general formula (R1 is a hydrogen atom, a hydroxyl group, an alkyl group, a cycloalkyl group, a styryl group or an aryl group; R2 is a hydrogen atom, an alkyl group, a halogen atom, a hydroxyl group, an amino group, a cyclic amino group or a phenoxy group; ring A is a homocyclic or heterocycle ring which may be substituted; R3 is a saturated nitrogen-containing heterocyclic group; and (m) is an integer of 0-3) or its salt.

The derivative or its salt has an excellent inhibitory action on production of TNF and IL-1 and is extremely useful as a preventive of a therapeutic agent for diseases caused by these cytokines.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-119271
(P2000-119271A)

(43) 公開日 平成12年4月25日 (2000.4.25)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ページ* (参考)
C 0 7 D 471/04	1 0 5	C 0 7 D 471/04	1 0 5 C
A 6 1 K 31/00	6 3 7	A 6 1 K 31/00	6 3 7 B
	6 4 3		6 3 7 E
	6 1 5		6 4 3 D
31/445		31/445	6 1 5
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 55 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-216125	(71) 出願人	000242622 北陸製薬株式会社 福井県勝山市猪野口37号1番地1
(22) 出願日	平成11年7月30日 (1999.7.30)	(72) 発明者	加藤 日出男 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平10-241062	(72) 発明者	坂口 順 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬株式会社内
(32) 優先日	平成10年8月12日 (1998.8.12)	(72) 発明者	青山 真 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 1-H-イミダゾピリジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】細胞壊死因子 (TNF) やインターロイキン-1 (IL-1) の産生阻害作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】 次の一般式

【化1】

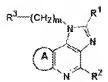


(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、メチル基又はアリール基を表し、 R^2 は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、環状アミノ基又はフェノキシ基を表し、A は置換されてもよい同素又は複素環を表し、 R^3 は飽和含窒素複素環基を表し、m は0～3の整数を表す。) で示される1-H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩は、優れたTNFやIL-1の産生阻害作用を有し、これらのサイトカインに起因する疾患の予防又は治療として極めて有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式

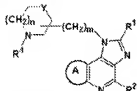
【化 1】



(式中、R¹ は水素原子、水酸基、1 個もしくは複数個の置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいスチリル基又は 1 個もしくは複数個の置換基を有してもよいアリール基を表し、R² は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、1 個もしくは 2 個の置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を表し、A 環は 1 個もしくは複数個のアルキル基、アルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されてもよい環素又は環素環を表し、R³ は置換基を有してもよい飽和含窒素環素環基を表し、m は 0 〜 3 の整数を表す。ただし、R³ が無置換のベンジゾ基を表す場合、R² と R³ の少なくとも一方は水素原子ではない。) で示される 1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩。

【請求項 2】 次の一般式

【化 2】



(式中、R¹ は水素原子、水酸基、1 個もしくは複数個の置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいスチリル基又は 1 個もしくは複数個の置換基を有してもよいアリール基を表し、R² は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、1 個もしくは 2 個の置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を表し、A 環は 1 個もしくは複数個のアルキル基、アルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されてもよい環素又は環素環を表し、m は 0 〜 3 の整数を表し、R³ は水素原子、アルキル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基、置換基を有してもよいアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、置換基を有してもよいチオカルボニル基、アルカンスルホニル基、置換基を有してもよいベンゼンスルホニル基又はアミジノ基を表し、Y はメチレン基、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、NH で示される基又は結合手を表し、n は 0 〜 2 の整数を表

す。) で示される 1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩。

【請求項 3】 A 環がベンゼン環又はチオフェン環である請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は強力な腫瘍壊死因子 (TNF) やインターロイキン-1 (IL-1) の産生阻害作用を有し、ヒト又は動物における慢性炎症性疾患 (例えば、リウマチ性関節炎、変形性関節炎等)、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、喘息、敗血症、敗血症性ショック、各種自己免疫性疾患 [自己免疫血液疾患 (例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少症等)、自己免疫性腸疾患 (例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病等)、自己免疫性腎臓炎 (例えば、慢性糸球体腎炎、奉平結膜炎等)、内分泌性眼障害、グレーブス病、サルコイドーシス、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性骨軟化、強皮症、活動性機性肺炎、重症筋無力症、乾眼、間接性筋線維症等)、糖尿病、癌癌液質、エイズ後遺質等) の TNF 又は IL-1 等サイトカイン介在性疾患の予防又は治療のための薬素として有用である。新規な 1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 本発明化合物に類似する化合物として、いくつかの 1H-イミダゾピリジン骨格を有する化合物が存在し、ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、11 巻、8 頁 (1968 年) に 1- (2-ヒバリジノエチル) - 1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリンが、特開昭 60-12348 号に抗ウイルス作用を有する化合物として 1-イソブチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-アミン (一般名: iniquinol, イミキモド) が、ハンガリー国特開特許第 34479 号 (特許第 190109 号) に鎮痛・抗炎症作用等を有する化合物として 1- (2-ジエチルアミノエチル) - 1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリンが開示されているが、本発明に係る新規な 1H-イミダゾピリジン誘導体はこれまでに全く知られていなかった。

【0003】 更に、前述のイミキモドはインターフェロン (IFN) や TNF、IL-1 等の数種のサイトカイン誘導作用を有していることが、ジャーナル・オブ・インターフェロン・リサーチ (Journal of Interferon Research)、14 巻、81 頁 (1994 年) で知られているが、これら従来技術とは全く相反する作用である TNF や IL-1 の産生阻害作用を有する 1H-イミダゾピリジン誘導体や 1H-イミダゾキノリン誘導体はこれまでに全く知られていなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、TNF

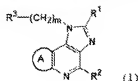
Fや1:1等のサイトカインの産生に優れた阻害作用を有し、医薬として有用である新規な化合物を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、この様な課題を解決すべく鋭意研究した結果、優れた1H-Fや1L-1の産生阻害作用を有する新規な1H-イミダゾピリジン誘導体を見出し、本発明を完成させた。

【0006】即ち、本発明は次の一般式(1)

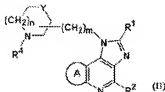
【化3】



(式中、R¹は水素原子、水酸基、1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいスチリル基又は1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアリール基を表し、R²は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を表し、Aは1個もしくは複数個のアルキル基、アルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されてもよい同素又は複素環を表し、R³は置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基を表し、mは0〜3の整数を表す。ただし、R³が置換環のピペリジン基を表す場合、R¹とR³の少なくとも一方は水素原子ではない。)で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩に関するものである。

【0007】又、本発明の第二の態様によれば、次の一般式(11)

【化4】



(式中、R¹、R²、A環及びmは前項と同意義を表し、R³は水素原子、アルキル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基、置換基を有してもよいアルコニル基、アルコニカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、置換基を有してもよいチオカルバモイル基、アルカンソルボニル基、置換基を有してもよいベンズルボニル基又はアミジノ基を表し、Yはメチレン基、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、NHで示される基又は結合手を表し、nは0〜2の整数を表す。)で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩が提供される。

【0008】更に、本発明の第三の態様によれば、前記一般式(1)及び(11)で示される化合物中、A環がベンゼン環又はチオフェン環である化合物、又はその塩が提供される。

【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明の前記一般式(1)及び(11)の化合物について具体的に説明するが、前記一般式(11)で示される化合物は、前記一般式(1)で示される化合物中、R³として特定の置換基を有してもよい特定の飽和含窒素複素環基を有していることを特徴としている。もつとも、本発明の範囲は前記一般式(11)で示される化合物に限定されることはなく、R³として置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基を有する化合物は、いづれも本発明の範囲に包含されることは言うまでもない。

【0010】前記一般式(1)及び(11)において、R¹、R²及びR³で示されるアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。R²で示されるシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキサメチル基等が挙げられ、R³で示されるアリール基としては、例えば、フェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、ピラジニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、5-ピラゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、3-イソキサゾリル基、4-イソキサゾリル基、5-イソキサゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基、1-2,3-オリアゾール-1-イル基、1,2,3-オリアゾール-4-イル基、1,2,3-オリアゾール-5-イル基、1,2,4-オリアゾール-1-イル基、1,2,4-オリアゾール-3-イル基、1,2,4-オリアゾール-5-イル基、1-テトラゾリル基、5-テトラゾリル基、1,2,5-チエンジアゾール-3-イル基、1-インドリル基、2-インドリル基、3-インドリル基等が挙げられる。

【0011】又、R³で示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、R³で示される1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミ

ノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、シメチルアミノ基、アニリノ基、ピリジルアミノ基、4-ピリジルメチルアミノ基、ベンジルアミノ基、 α -メトキシベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ基等が挙げられ、R'で示される導引アミノ基としては、例えば、1-アジリジニル基、1-アゼチニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、ヘキサヒドロ-1-H-アゼピン-1-イル基、ヘキサヒドロ-1-H-1、4-ジアゼピン-1-イル基、モルホリノ基、4-チオモルホリニル基等が挙げられる。

【0012】前記一般式 (I) 及び (II) において、A 環で示される阿基又は複素環としては、例えば、ベンゼン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、シクロオクテン環、シクロハプタジエン環、チオフエノン環、フラン環、ヒシジン環、ピラジン環、ピロール環、チオピラジン環、オキサゾール環、オキサゾール環、アゼチン環等が挙げられ、これら阿基又は複素環に置換してもよいアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられ、置換してもよいアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基等が挙げられ、置換してもよいロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。これらの置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

【0013】又、前記一般式 (I) において、R'で示される飽和含酸素複素環基としては、環構成原子として1個以上の酸素原子を有し、更に環構成原子として酸素原子又は硫黄原子を有してもよい飽和含酸素複素環基を表し、例えば、1-アジリジニル基、2-アジリジニル基、1-アゼチニル基、2-アゼチニル基、3-アゼチニル基、1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、ピペリジニル基、イミダゾリニル基、ピペリジニル基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、2-ピペラジニル基、ヘキサヒドロ-1-H-アゼピン-1-イル基、ヘキサヒドロ-1-H-1、4-ジアゼピン-1-イル基、ヘキサヒドロ-1-H-1、4-ジアゼピン-2-イル基、ヘキサヒドロ-1-H-1、4-ジアゼピン-5-イル基、ヘキサ

ヒドロ-1-H-1、4-ジアゼピン-6-イル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、モルホリノ基、2-チオモルホリニル基、3-チオモルホリニル基、4-チオモルホリニル基、3-イソキサゾリニル基、3-イソチアゾリニル基、1、2、3-トリアゾリジニル-4-イル基、1、2、4-トリアゾリジニル-3-イル基、1、2、5-チアジアゾリニル-3-イル基等が挙げられ、好ましい基としては、例えば、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、2-ピペラジニル基、3-ピペリジニル基、2-アゼチニル基、3-アゼチニル基、2-モルホリニル基、2-チオモルホリニル基等が挙げられる。

【0014】前記一般式 (II) において、R'で示される置換基を有してもよいアルカノイル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘキシル基、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基等が挙げられ、R'で示されるアルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、R'で示される置換基を有してもよいチオカルバモイル基としては、例えば、チオカルバモイル基、メチルチオカルバモイル基、エチルチオカルバモイル基、n-プロピルチオカルバモイル基、イソプロピルチオカルバモイル基、n-ブチルチオカルバモイル基、イソブチルチオカルバモイル基、sec-ブチルチオカルバモイル基、tert-ブチルチオカルバモイル基等が挙げられ、R'で示されるアルカンスルホニル基としては、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、n-プロパンスルホニル基、n-ブタンスルホニル基等が挙げられる。

【0015】尚、本明細書において、「アリール基」、「同素又は複素環」及び「飽和含酸素複素環基」の置換/結合部位としては、上記に一部例示した如く、特に置換/結合部位を限定しない限り、環構成成分中置換/結合可能な元素であればいかなる位置で置換/結合してもよい基を包含する概念として用いる。

【0016】本発明の前記一般式 (I) 及び (II) において、ある官能基について「置換基を有してもよい」という場合には、これらの基に置換可能な基であればいかなるものでもよく、置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチ

ル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-
ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-
ヘキシル基等のアルキル基、トリフルオロメチル基、フエ
ニル基、ナフチル基、ピリジル基等のアリール基、メト
キシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ
基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、
tert-ブトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基等の
アリールオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチル
アミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ
基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、
シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジ
メチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アニリノ基、ピリ
ジルアミノ基、ベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ
基、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ
基、tert-ブチルカルボニルアミノ基、ベンジルオキ
シカルボニルアミノ基、ベンジドヒドリアルミノ基、トリ
フェニルメチルアミノ基等の置換基を有してもよいアミ
ノ基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n-
ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリ
ル基、ヒバロイル基、フルオロアセチル基、ジフルオロ
アセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル
基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基等のアル
カノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボ
ニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカル
ボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカル
ボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキ
シカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基、n-ヘ
キシルオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル
基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、メ
チルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロ
ピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、n-
ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、sec-
ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等
のアルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、メチ
ルチオカルバモイル基、エチルチオカルバモイル基、n-
プロピルチオカルバモイル基、イソプロピルチオカルバ
モイル基、n-ブチルチオカルバモイル基、イソブチル
チオカルバモイル基、sec-ブチルチオカルバモイル基、
tert-ブチルチオカルバモイル基等のアルキルチオカルバ
モイル基、アミノ基、メチルチオ基等のアルキルチオ
基、メタンスルフィニル基等のアルカンスルフィニル
基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、n-プロ
ピルスルホニル基、n-ブタンスルホニル基等のアルカン
スルホニル基、p-トルエンスルホニル基、p-メトキシ
ベンゼンスルホニル基、p-フルオロベンゼンスルホニル基
等のアリールスルホニル基、ベンジル基、ナフチル基、
ピリジルメチル基、フルフリル基、トリフェニルメチル
基等のアラルキル基、ニトロ基、シアノ基、スルファモ
イル基、オキソ基、ヒドロキシミノ基、メトキシイミ
ノ基、エトキシイミノ基、n-プロポキシイミノ基、イソ

プロポキシイミノ基等のアルコキシイミノ基、エチレン
ジオキシ基等が挙げられる。

【0017】本発明の前記一般式(1)及び(II)で示
される化合物は、期望に応じて塩、好ましくは薬理的
に許容しうる塩に変換することも、又は生成した塩から
塩基を遊離させることもできる。本発明の前記一般式

(1)及び(II)で示される化合物の塩、好ましくは薬
理的に許容しうる塩としては、酸付加塩が挙げられ、
例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫
酸、硫酸等の硫酸塩、あるいは、酢酸、プロピオン酸、
酪酸、乳酸、草酸、マレイン酸、フマル酸、クエン
酸、シュウ酸、リンゴ酸、コハク酸、乳酸、メタンスル
ホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-
トルエンスルホン酸、マンデル酸、10-カンファースル
ホン酸、酒石酸、ステアリン酸、グルコン酸、ニコチン
酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸等の有機酸塩が挙げ
られる。

【0018】本発明の前記一般式(1)及び(II)で示
される化合物中、不斉炭素を有する化合物には光学異性
体が存在し得るが、本発明にはこれら光学活性体及びそ
の混合物も包含される。

【0019】本発明の前記一般式(1)及び(II)で示
される化合物又はその塩は、製造条件により任意の結晶
形として存在することができ、又、任意の水合物又は溶
媒和物として存在することができるが、これらの結晶形
や水合物又は溶媒和物及びそれらの混合物も本発明の範
囲に包含される。

【0020】本発明の好ましい化合物としては、例え
ば、下記化合物及びそれらの塩を挙げることもできる
が、本発明はこれらに例に限定されることはない。

- (1) 4-クロロ-1-[2-(4-ニベリジル)エチル]
-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (2) 4,8-ジクロロ-1-[2-(4-ニベリジル)
エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (3) 4-クロロ-8-メチル-1-[2-(4-ニベリ
ジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノ
リン
- (4) 4-クロロ-8-メトキシ-1-[2-(4-ニベ
リジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノ
リン
- (5) 4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ニベ
リジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノ
リン
- (6) 4,8-ジクロロ-2-フェニル-1-[2-(4-
ニベリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-
c]キノリン
- (7) 4-クロロ-8-メチル-2-フェニル-1-[2-
(4-ニベリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,
5-c]キノリン
- (8) 4-クロロ-8-メトキシ-2-フェニル-1-

〔2〕(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ

〔4, 5-c〕キノリン

(9) 4-クロロ-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(10) 4, 8-ジクロロ-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(11) 4-クロロ-8-メチル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(12) 4-クロロ-8-メトキシ-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(13) 4-クロロ-2-(4-メチルフェニル)-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(14) 4-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(15) 4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(16) 4-クロロ-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(17) 4-クロロ-2-(2-フリル)-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(18) 4-クロロ-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-(2-チエニル)-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(19) 4-クロロ-2-(2-イミダゾリル)-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(20) 4-クロロ-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-(2-チアゾリル)-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

【0021】(21) 4-クロロ-2-(5-メチル-2-チエニル)-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(22) 4-クロロ-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-(2-ピロリル)-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(23) 4-メチル-2-フェニル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(24) 2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(25) 4-メチル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(26) 2-(2-フリル)-4-メチル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(27) 4-メチル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-(2-チエニル)-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(28) 2-(2-イミダゾリル)-4-メチル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(29) 4-メチル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-(2-チアゾリル)-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(30) 4-メチル-2-(3-メチル-2-チエニル)-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(31) 4-メチル-2-(5-メチル-2-チエニル)-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(32) 4-メチル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-2-(2-ピロリル)-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(33) 4-メチル-2-(1-メチル-2-ピロリル)-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(34) 4-クロロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2-フェニル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(35) 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-2-フェニル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔5, 4-d〕シクロペンタ〔b〕ピリジン

(36) 4-クロロ-2-フェニル-1-〔2-(4-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔5, 4-d〕チエノ〔3, 2-b〕ピリジン

(37) 4-クロロ-2-フェニル-1-〔2-(3-ビベリジル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(38) 4-クロロ-1-〔2-(2-メルホリル)エチル〕-2-フェニル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

(39) 4-クロロ-2-フェニル-1-〔2-(1-ビベラジニル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

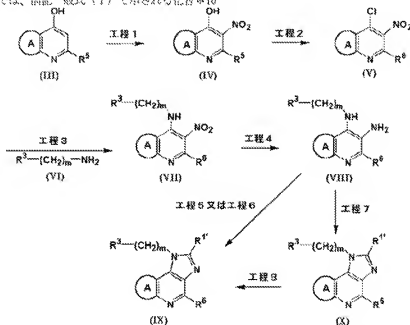
(40) 4, 6, 7, 8, 9-ペンタクロロ-2-エトキシメチル-1-〔2-(4-チオメルホリル)エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン

【0022】(41) 4-クロロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2-ヒドロキシメチル-1-〔2-(1-ビベ

ラジナル) エチル) -1H-イミダゾ [5, 4-d] シクロヘプタ [b] ピリジン

(42) 4-クロロ-2- (3-メチル-2-チエニル) -1- [2- (4-ピバリジル) エチル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン

【0023】本発明の前記一般式 (I) 又は (II) で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体は、種々の方法により製造することができるが、本発明化合物の製造方法はこれらの方法に限定されるわけではない。尚、以下の製造方法では、前記一般式 (I) で示される化合物



(式中、R⁵は水酸基又はアルキル基を表し、R⁶は塩基原子又はアルキル基を表し、R⁷はR⁵と同義(ただし、水酸基を除く)を表し、R⁸、m及びA環は前述と同意義を表す。)

【0025】即ち、工程1においては、一般式 (III) で示される化合物を酢酸や塩酸等の存在下又は非存在下、濃硝酸や発煙硝酸等のニトロ化剤を用いて、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式 (IV) の化合物を得ることができる。

【0026】工程2においては、一般式 (IV) の化合物を適当な還元剤、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ホスゲン、塩化オキゲリル、五塩化リン等を用いて、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式 (V) の化合物を得ることができる。

【0027】工程3においては、一般式 (VI) で示されるアミンと一般式 (V) の化合物を、N、N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、-10℃から室温の温度範囲で反応することにより、

※物について具体的に説明するが、これらの製造方法中に前記一般式 (II) で示される化合物が包含されていることは自明である。

【0024】本発明化合物の第1の合成法としては、特開平3-206078号又はアトラヘドロン (Atrahedron)、51巻、5813頁(1995年)に開示されている方法に準じ、以下の合成法を用いることができる。

【化5】

一般式 (VII) の化合物を得ることができる。

【0028】工程4においては、一般式 (VIII) の化合物を適当な還元剤、例えば、白金、ランゲニウム、パラジウム担持等の金属触媒を用いた抄液還元法、塩化ニッケルと水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元法、鉄粉と塩酸を用いた還元法等でニトロ基を還元して、一般式 (VIII) の化合物を得ることができる。還元反応は、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒又はこれらの混合溶媒中、0℃から溶媒の沸点温度の間で行うことができる。

【0029】工程5においては、一般式 (VIII) の化合物と、次の一般式 (XI)、(XII) 又は (XIII)



(式中、Rは低級アルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表し、R⁷はR⁵と同義(ただし、水酸基を除く)を表す。)で示される化合物を、トリエチルアミン等の塩基触媒、又は塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒の存在下又は非存在下、N、N-ジメチルホルムアミ

13

ド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、キシレン又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式 (IX) の化合物を得ることができる。

【0030】工程5に代わる方法として、工程6において一般式 (VII) の化合物と、次の一般式 (XIV)



(式中、 R^1 は R^1 と同義 (ただし、水酸基を除く) を表す。) で示される化合物を、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンの存在下、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式 (IX) の化合物を得ることができる。

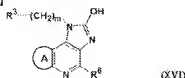
【0031】又、工程5又は工程6に代わる方法として、工程7において前記一般式 (VII) の化合物と次の一般式 (XV)



(式中、 R^1 は R^1 と同義 (ただし、水酸基を除く) を表す。) で示される化合物を、塩酸又は硫酸等の酸触媒の存在下又は非存在下、N, N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式 (X) の化合物を得ることができる。更に、一般式 (X) において R^2 が水酸基を表す場合、工程8において塩素化することにより、一般式 (IX) の化合物を得ることができる。塩素化反応は、一般式 (X) の化合物を必要に応じて、 R^2 で示される飽和含窒素複素環系の隣接する (CH) 基に結合しない窒素原子をアルカノール基等の保護基で常法により保護した後に、適当な塩素化剤、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ホスゲン、塩化オキザリル、五塩化リン等を用い、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下、0℃から200℃の間で反応を行い、更に必要に応じて常法により脱保護することにより、 R^2 が塩素原子である一般式 (IX) の化合物を得ることができる。

【0032】本発明化合物の第2の合成法では、一般式 (VIII) の化合物を、トリホスゲンと共に、トリメチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式 (XVI)

【化6】



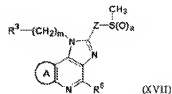
(XVI)

14

(式中、 R^1 、 R^2 、 m 及びAは前述と同義を表す。) の化合物を得ることができる。

【0033】本発明化合物の第3の合成法では、 R^2 としてメチルチオ基で置換されたアリール基を保護基として有する一般式 (IX) の化合物を、必要に応じて R^2 で示される飽和含窒素複素環系の隣接する (CH) 基に結合しない窒素原子を、常法によりアルカノール基等の保護基で保護した後に、適当な酸化反応を行い、更に必要に応じて、常法により脱保護することにより、一般式 (VII)

【化7】



(XVII)

(式中、Zは芳香環を表し、aは1又は2の整数を表し、 R^1 、 R^2 、 m 及びAは前述と同義を表す。) の化合物を得ることができる。

【0034】酸化反応は、目的物に応じて種々の方法により行うことができる。すなわち、aが1の整数を表す場合は、例えば、クロム酸、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム等の酸化剤を用いて、aが2の整数を表す場合は、例えば、クロム酸、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、四酸化オスmium、四酸化ルテチウム等の酸化剤を用いて、いずれも、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジクロロエタン、メタノール、アセトニトリル又は水。あるいはこれらの混合溶液中で、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより製造することができる。

【0035】本発明化合物の第4の合成法では、 R^2 が塩素原子である一般式 (I) の化合物を、水及び適当な塩や塩基を用いて、溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、 R^2 が水酸基である一般式 (I) の化合物を得ることができる。適当な塩としては、例えば、硝酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸や塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられ、適当な塩基としては、例えば、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属又はマグネシウムやカルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩等が挙げられ、溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒又はこれらの含水溶液が挙げられる。

【0036】本発明化合物の第5の合成法では、 R^2 が塩素原子で R^1 が R^1 である一般式 (I) の化合物、又は R^2 が水酸基で R^1 が R^1 である一般式 (I) の化合物をトリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化メタンス

ルホルム又は塩化 p -トルエンホルムと反応させて得られる化合物と、ハロゲン化金属(例えば、フッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化リチウム、臭化カリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等)とを、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中で、臭化テトラフェニルホスホニウム、臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム又は18-クラウン-6等の相間移動触媒の存在下又は非存在下に、0℃から溶媒の沸騰温度の間で反応することにより、 R^1 がフッ素原子、臭素原子又はヨウ素原子で、 R^2 が R^1 である一般式(1)の化合物を得ることができる。

【0037】本発明化合物の第9の合成法では、一般式(1)中、 R^1 が隣接する $(CH_2)_n$ 基に結合しない窒素原子上に、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロメチル基等の保護基を有する飽和含窒素複素環系である化合物を、窒素原子の保護基の種類に応じて、酸又はアルカリを用いた脱保護反応又は金属触媒を用いた接触還元反応等により、一般式(1)中、 R^1 が隣接する $(CH_2)_n$ 基に結合しない窒素原子が脱保護された飽和含窒素複素環系である化合物を得ることができる。

【0038】酸又はアルカリを用いた脱保護反応は、適当な酸や塩基を用い、アニソール又はチオアニソール等のカチオンスカベンジャーの存在下又は非存在下に、溶媒中反応することにより行うことができる。用いられる溶媒としては、例えば、酢酸エチル、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、 n -プロパノール、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又は水、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられ、用いられる酸としては、例えば、塩酸、塩化水素酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、 p -トルエンсульホン酸、醋酸、酢酸等が、塩基としては、例えば、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属、マグネシウムやカルシウム等のアルカリ土類金属の水溶性化合物、炭酸塩又は炭酸水素塩等が挙げられ、反応は0℃から溶媒の沸騰温度の間で行うことができる。

【0039】接触還元反応は、白金、パラジウム炭素、ラーニウム、パラジウム炭素等の適当な金属触媒を用いて、水、メタノール、エタノール、 n -プロパノール等のアルコール類、酢酸、又はこれらの混合溶媒中、塩酸等の酸の存在下又は非存在下に、室温から溶媒の沸騰温度の間で、常圧から200kg/cm²の圧力で行うことができる。

【0040】本発明化合物の第7の合成法では、 R^1 が塩素原子である一般式(1)の化合物と置換基を有してもよいフェノール誘導体を、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の塩基の存在下、N、N-ジメチルホルムア

ミド又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、 R^1 が置換基を有してもよいフェノキシ基である一般式(1)の化合物を得ることができる。

【0041】本発明化合物の第8の合成法では、第7の合成法により得られた R^1 が置換基を有してもよいフェノキシ基である一般式(1)の化合物を、酢酸アンモニウムと共に、N、N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、 R^1 がアミノ基である一般式(1)の化合物を得ることができる。

【0042】本発明化合物の第9の合成法では、 R^1 が塩素原子である一般式(1)の化合物を、1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミン誘導体又は置換基を有してもよい環状アミン誘導体と共に、トリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、水、メタノール、エタノール、 n -プロパノール等のアルコール類、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、N、N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はトルエン等の溶媒の存在下あるいは非存在下、0℃から200℃の間で常圧又は加圧条件下で反応することにより、一般式(1)中、 R^1 が1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基又は置換基を有してもよい環状アミノ基である化合物を得ることができる。

【0043】本発明化合物の第10の合成法では、第9の合成法により得られた R^1 がベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ基又は p -メトキシベンジルアミノ基である一般式(1)の化合物を、適当な金属触媒を用いた接触還元することにより、又は、 R^1 が p -メトキシベンジルアミノ基である化合物を、酸を用いて脱保護反応することにより、それぞれ R^1 がアミノ基である一般式(1)の化合物を得ることができる。

【0044】接触還元反応は、常圧又は加圧条件下、メタノール、エタノール等のアルコール類又は水、あるいはこれらの混合溶媒中、室温から溶媒の沸騰温度の間で、塩酸、酢酸、醋酸等の酸、醋酸アンモニウム、シクロヘキセン又はシクロヘキサジエンの存在下又は非存在下に、パラジウム炭素、パールマンズ試薬等の金属触媒を用いて、常圧から200kg/cm²の圧力で行うことができる。又、酸を用いた脱保護反応は、メタノール、エタノール等のアルコール類、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、アニソール又はチオアニソール等のカチオンスカベンジャーの存在下又は非存在下に、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸を用い、0℃から溶媒の沸騰温度の間で行うことができる。

【0045】本発明化合物の第11の合成法では、一般式(1)中、 R^1 がエチレンジオキシ基を置換基として

有する飽和含窒素複素環系である化合物を、塩酸、塩化水素酸、酢酸エチル溶液、塩化水素エタノール溶液、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、苦酸、酢酸等の酸を用いて、酢酸エチル、塩化メチレン、1、4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒又はこれらの含水溶媒の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応させることにより、一般式(1)中、R¹がオキソ基を置換基として有する飽和含窒素複素環系である化合物を得ることが

【0046】本発明化合物の第12の合成法では、第11の合成法により得られた一般式(1)中、R¹がオキソ基を置換基として有する飽和含窒素複素環系である化合物と、次の一般式(XVIII)



(式中、R²は水素原子又はアルキル基を表す。)で示される化合物を、トリエチルアミン、ジソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、N、N-ジメチルホルムアミド、1、4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はトルエン等の溶媒中、0℃から溶媒の沸騰温度の間で反応することにより、一般式(1)中、R¹がヒドロキシミノ基又はアルコキシミノ基を置換基として有する飽和含窒素複素環系である化合物を得ることができる。

【0047】本発明化合物の第13の合成法では、R¹が窒素原子である一般式(1)の化合物を、塩酸、酢酸等の酸の存在下又は非存在下に、白金、パラジウム炭素等の金属触媒により、メタノール、エタノール等のアルコール溶液又はこれらの含水溶液中、常圧下、密閉から溶媒の沸騰温度の間で接触還元することにより、R¹が水素原子である一般式(1)の化合物を得ることができる。

【0048】本発明化合物の第14の合成法では、一般式(1)中、R¹が置換する(CH₂)_n基に結合しない窒素原子に保護基を有さない飽和含窒素複素環系である化合物に、適当な試薬を用いて反応させ、前記一般式(1)中、R¹が置換する(CH₂)_n基に結合しない窒素原子に適当な保護基を有する飽和含窒素複素環系である化合物を得ることができる。反応はN、N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、ニトロベンゼン、1、2-ジクロロエタン、1、4-ジオキサン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又は水、あるいはこれらの混合溶媒等の溶媒の存在下又は非存在下、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で行うことができる。適当な試薬として

は、例えば、ハロゲン化アルキル、塩化トリフェニルメチル、塩化ベンジル、塩化ベンズヒドリル、酢酸・ホルマリン混合物、塩化アセチル、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、塩化ベンゾイル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸エチル、二炭酸ジtert-ブチル、シアン酸ナトリウム、アルキルイソシアナート、イソシアナートトリウム、アルキルイソチオシアナート、1H-ヒラゾール-1-カルボキシジン、塩化メタンスルホン酸、塩化p-トルエンスルホン酸、塩化p-フルオロベンゼンスルホン酸、ウレタン、アルキルウレタン、チオウレタン、アルキルチオウレタン等が挙げられる。

【0049】本発明化合物の第15の合成法では、一般式(1)中、R¹が置換する(CH₂)_n基に結合しない窒素原子上にアルキル基又はベンジル基を置換基として有する飽和含窒素複素環系である化合物と、クロロ炭酸アルキル又はクロロ炭酸ベンジルを、塩化メチレン、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式

(1)中、R¹が置換する(CH₂)_n基に結合しない窒素原子上にアルコキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基を置換基として有する飽和含窒素複素環系である化合物を得ることができる。

【0050】尚、本発明化合物の製造方法の出発原料や中間体となった一般式(III)～(VII)で示される化合物は、一部公知化合物であり、例えば、*Journal of Medicinal Chemistry*, 18巻, 726頁(1975年); 同, 30巻, 1880頁(1990年); 同, 40巻, 1779頁(1997年)、国際特許公開第97/20820号、ヨーロッパ特許公開第23124号(1987年)等に開示されており、それらに記載の方法に従って製造できる。尚、一部新規の化合物については、その製造方法を参考例として記載した。

【0051】この様にして製造される前記一般式(1)又は(ii)で示される新規な1H-イミダゾリノ誘導体、又はその塩を有効成分とする医薬は、通常、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、ドライシロップ剤等の経口投与製剤、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻剤、外用剤、吸入剤等の経路投与製剤として投与される。これらの製剤は、薬理学的、製剤学的に許容する添加剤を加え、常法により製造できる。例えば、経口剤及び坐剤にあっては、賦形剤(乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等)、崩壊剤(カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、コーティング剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等)、基剤(水

リエチレングリコール、ヘードワット等)等の製剤用成分が、注射剤あるいは点眼剤、点耳剤等にあつては水溶性あるいは用時溶解型を構成しうる溶解性ないし溶解補助剤(注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等)、pH調整剤(無機又は有機の酸あるいは塩基)、等張化剤(食塩、ブドウ糖、グリセリン等)、安定化剤等の製剤成分が、又、眼軟膏剤、外用剤にあつては、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤成分(白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、痼布等)が使用される。

【0052】本化合物の治療患者への投与量は、患者の症状にもよるが、通常成人の場合、一日量として、経口投与で0.1〜1000mg程度、経路投与で0.01〜500mg程度を1日1回又は数回に分けて投与することができる。もつと、その投与量は治療又は予防の目的、病型の部位や種類、患者の年齢や症状に応じて、適宜増減することが望ましい。

【0053】

【実施例】以下、本発明を参考例及び実施例によって説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。尚、表中の略語はそれぞれの意味を表す。Ph:フェニル、Bn:ベンジル、Boc:tert-ブトキシカルボニル、Ac:アセチル、Ms:メタンスルホン基、Ts:p-トルエンスルホン基、Me:メチル、Et:エチル、n-Bu:n-ブチル。

【0054】参考例1

N-トリフェニルメチル-4-ビバリンカルボン酸エチル

室温下、イソニコチン酸エチル7.6、5g及びトリエチルアミン8.1、5mlの塩化メチレン750ml溶液に塩化トリフェニルメチル14.9gを3回に分けて添加し16時間攪拌した。反応混合物に水を加えて塩化メチレンで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱臭し、溶媒を留去した。得られた褐色液体にジソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ジソプロピルエーテルで洗浄して18.4gの淡黄色結晶を得た。エタノールから再結晶して、融点147.5〜148.5℃の無色β-スルホン酸結晶を得た。

元素分析値 C₂₁H₁₉NO₃

理論値 C, 81.17; H, 7.32; N, 3.51

実験値 C, 81.19; H, 7.22; N, 3.44

【0055】参考例2

N-トリフェニルメチル-4-ビバリンメタノール
氷冷下、水酸化リチウムアミド10.6gの無水テトラヒドロフラン300ml懸濁液中に、N-トリフェニルメチル-4-ビバリンカルボン酸エチル11.2gの無水テトラヒドロフラン400ml溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、テトラヒドロフランと10%水酸化ナトリウム水溶液の混液を滴下した。不溶物を濾取し、テトラヒドロフランで洗浄後、含

した濾液を濃縮して得られた無色固体をメタノールで洗浄して、8.4、2gの無色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点92〜99.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₀H₁₉NO

理論値 C, 83.99; H, 7.61; N, 3.92

実験値 C, 83.79; H, 7.74; N, 3.91

【0056】参考例2の方法に従って、参考例3の化合物を得た。

【0057】参考例3

N-トリフェニルメチル-4-ビバリンエタノール

性状 無色液体

NMRスペクトル δ(CDC₃)ppm: 1.26(1H, brs), 1.26(2H, brs), 1.45-1.58(4H, m), 1.67(2H, d, J=12Hz), 3.05(2H, brs), 3.74(2H, t, J=6Hz), 7.14(3H, t, J=7.5Hz), 7.24(3H, t, J=7.5Hz), 7.46(2H, brs)

IRスペクトル ν(1%)cm⁻¹: 2416

マスマスペクトルm/z: 371(M⁺)

【0058】参考例4

メタンスルホン酸(N-トリフェニルメチル-4-ビバリン)

氷冷下、N-トリフェニルメチル-4-ビバリンメタノール8.4、0.6g及びトリエチルアミン3.6、2mlの無水テトラヒドロフラン420ml溶液に、塩化メチレンホルミル1.8、3mlを滴下して、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えてエチルエーテルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱臭し、溶媒を留去して得られた残渣にイソプロパノールとメタノールの混液を加えて、析出した結晶を濾取後、メタノールで洗浄して9.0、4gの無色結晶を得た。塩化メチレンとメタノールの混液から再結晶して、融点12.9〜13.4℃の無色β-スルホン酸結晶を得た。

元素分析値 C₂₀H₁₉NO₃S

理論値 C, 71.89; H, 6.71; N, 3.22

実験値 C, 71.68; H, 6.47; N, 3.19

【0059】参考例4の方法に従って、参考例5の化合物を得た。

【0060】参考例5

メタンスルホン酸2-((N-トリフェニルメチル-4-ビバリン)エチル)

性状 無色結晶

再結晶溶媒: メタノール-ジエチルエーテル

融点: 111.5〜114℃

元素分析値 C₂₀H₁₉NO₃S

理論値 C, 72.13; H, 6.95; N, 3.12

実験値 C, 72.03; H, 7.12; N, 3.14

【0061】参考例6

4-アジドメチル-N-トリフェニルメチル-4-ビバリン

メタンスルホン酸(N-トリフェニルメチル-4-ビバリン)

メチル6.0、0.6g及びアジドナトリウム1.7、

9gの無水N,N-ジメチルホルムアミド300ml懸濁

液を70℃で17時間攪拌した。反応後不溶物を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去した。得られた固体を、メタノールとn-ヘキサンで順次洗浄して4.2 gの無色結晶を得た。メタノールとジエチルエーテルの混液から再結晶して、融点103.5~105.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₂H₂₈N₂

理論値 C, 78.59; H, 6.85; N, 14.65

実験値 C, 78.45; H, 6.74; N, 14.82

【0062】 参考例7

2-((2-アゾロエチル)-1-ビバリジンカルボン酸 tert-ブチル

tert-((2-ヒドロキシエチル)-1-ビバリジンカルボン酸 tert-ブチル) 4.6 g 及びトリエチルアミン 3

1. 3mlの無水テトラヒドロフラン300ml溶液に、氷冷下塩化メタンスルホン15.8mlを滴下して、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して得られた固体を、n-ヘプタンで洗浄して5.4 gの無色結晶を得た。次いで、得られた結晶にアジ化ナトリウム2.2 g及びN、N-ジメチルホルムアミド220mlを加えて70℃で4時間攪拌した。反応後不溶物を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して、4

3.2 gの黄色液体を得た。
NMRスペクトル δ (DMSO-d₆) ppm: 1.20-1.32 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.48-1.58 (5H, m), 1.60-1.68 (1H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 3.28 (2H, t, J=6.5Hz), 3.80-3.86 (1H, m), 4.19-4.25 (1H, m)

IRスペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2104, 1692

【0063】 参考例8

4-オキソノ-1-ビバリジンアセトニトリル

4-ビバリジン・硝酸塩・水和物 2.5 g, クロロアセトニトリル 1.5 ml 及びジソプロピルエチルアミン 5.7 ml のテトラヒドロフラン 250 ml 懸濁液を10時間還流した。反応後不溶物を濾去し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルと

メタノール (10:1) の混液で抽出した。抽出液を脱水し、溶媒を留去して褐色結晶を得た。酢酸エチルとn-ヘプタンの混液で洗浄して1.5 gの淡褐色結晶を得た。

NMRスペクトル δ (CDCl₃) ppm: 2.53 (4H, t, J=6Hz), 2.91 (4H, t, J=6Hz), 3.66 (2H, s)

IRスペクトル ν (KBr) cm⁻¹: 2232, 1714

マスマスペクトル m/z: 138 (M⁺)

【0064】 参考例8の方法に従って、参考例9の化合物を得た。

【0065】 参考例9

4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-ビバリジンアセトニトリル

性状 無色針状晶

再結晶溶媒: メタノール

融点: 147~148℃

元素分析値 C₂₁H₂₈N₂O₂

理論値 C, 60.23; H, 8.84; N, 17.56

実験値 C, 60.08; H, 8.63; N, 17.55

【0066】 参考例10

N-トリフェニルメチル-4-ビバリジンアセトニトリル

メタンスルホン酸 (N-トリフェニルメチル)-4-ビバリジル) メチル 9.0 g, 四氯化カリウム 3.50 g 及びシアン化ナトリウム 2.0 g の無水ジメチルスルホキシド 400 ml 懸濁液を、90℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して黄色液体を得た。メタノールを加えて析出した結晶を濾取し、結晶をメタノールで洗浄して7.0 gの無色結晶を得た。塩化メチレンとメタノールの混液から再結晶して、融点128~133℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₅H₂₈N₂




理論値 C, 85.21; H, 7.15; N, 7.64

実験値 C, 85.35; H, 7.26; N, 7.62

【0067】 参考例10の方法に従って、参考例11~13の化合物を得た。

【0068】

【表1】

23		24
参考例		物性(再結晶溶媒)
11		無色結晶(MeOH-Et ₂ O) mp.158.5-160.5°C 元素分析値 C ₁₂ H ₁₄ N ₄ 理論値 C, 85.22; H, 7.42; N, 7.36 実験値 C, 85.21; H, 7.52; N, 7.34
12		無色プリズム状晶(iso-Pr ₂ O-n-Heptane) mp.48-49°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O 理論値 C, 64.26; H, 8.99; N, 12.49 実験値 C, 64.01; H, 8.24; N, 12.35
13		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.89-90°C 元素分析値 C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O 理論値 C, 58.39; H, 5.62; N, 12.58 実験値 C, 58.31; H, 5.01; N, 12.37

【0069】参考例14

N-トリフェニルメチル-4-ビバジン酢酸
N-トリフェニルメチル-4-ビバジンアセトニトリル 2.1 g, 10%水酸化ナトリウム水溶液 12.7 ml 及びエタノール 3.12 ml 懸濁液を 7 時間還流した。水冷下、反応混合物に 10%塩酸を加えて中和し、次いで 10%クエン酸水溶液を加えて pH 4~5 に調整し、析出した結晶を濾取し、水とメタノールで順次洗浄して 2.3 g の無色結晶を得た。メタノールと酢酸エチルの混液から再結晶して、融点 197~209°C (分解) の無色針状晶を得た。

元素分析値 C₂₂H₁₉NO₂
理論値 C, 81.01; H, 7.06; N, 3.63
実験値 C, 80.85; H, 7.17; N, 3.70

【0070】参考例15

N-トリフェニルメチル-4-ビバジン酢酸エチル
N-トリフェニルメチル-4-ビバジン酢酸 2.3 g, 6 g, 炭酸カリウム 1.6 g 及び臭化エチル 5.0 ml の無水 N-メチルピロリジンアミド 23.0 ml 懸濁液を 90°C で 5 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水及び酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄して 2.0 g の無色結晶を得た。メタノールとテトラヒドロフランの混液から再結晶して、融点 165~166°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₂H₂₁NO₂
理論値 C, 81.32; H, 7.56; N, 3.39
実験値 C, 81.08; H, 7.69; N, 3.43

【0071】参考例16

4-(4-エチレンジオキシ-1-ビバジンアセトニトリル
4-オキシ-1-ビバジンアセトニトリル 10.0 g, エチレンジオキソ 2.2 g 及び無水 p-トルエン
スルホン酸 0.62 g のトルエン 100 ml 溶液をディーン・スターク脱水装置を付けて 6 時間還流した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を脱水し、溶媒を留去して淡褐色液体を得た。得られた液体を酢酸エチル-n-ヘプタン (1:3) を溶出溶媒としたアルミナカラム 50

ロマトグラフィーで精製して、12.8 g の無色液体を得た。

NMR スペクトル δ (CDCl₃) ppm: 1.78 (4H, t, J=6Hz), 2.09 (4H, t, J=6Hz), 3.52 (2H, s), 3.96 (4H, s)
IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2230, 1094
マススペクトル m/z: 182 (M⁺)

【0072】参考例17

4-アミノメチル-N-トリフェニルメチルビバジン
水冷下、水酸化リチウムアルミニウム 4.70 g の無水テトラヒドロフラン 25.0 ml 懸濁液に、4-アジドメチル-N-トリフェニルメチルビバジン 4.7 g の無水テトラヒドロフラン 25.0 ml 溶液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。水冷下、反応混合物にテトラヒドロフランと 10%水酸化ナトリウム水溶液の混液を滴下した。不溶物を濾去後、テトラヒドロフランで洗浄し、合した濾液と洗液を濃縮して 4.8 g の無色液体を得た。

NMR スペクトル δ (CDCl₃) ppm: 1.14 (1H, brs), 1.36 (2H, brs), 1.48 (2H, qd, J=5.2, 5.5Hz), 1.68 (2H, d, J=1.5Hz), 2.59 (2H, d, J=6Hz), 3.10 (2H, brs), 7.14 (2H, t, J=7.5Hz), 7.25 (6H, t, J=7.5Hz), 7.47 (6H, brs)
IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2056, 3028
高分解能マススペクトル: C₂₀H₁₉N₃

理論値 m/z: 356.2252
実験値 m/z: 356.2250

【0073】参考例18

4-(2-アミノエチル)-N-トリフェニルメチルビバジン
水冷下、水酸化リチウムアルミニウム 2.1 g の無水テトラヒドロフラン 30.0 ml 懸濁液に、炭酸塩 2.8 g の無水テトラヒドロフラン 10.0 ml 溶液を滴下して 30 分間攪拌した。次いで水冷下、N-トリフェニルメチル-4-ビバジンアセトニトリル 7.0 g の無水テトラヒドロフラン 30.0 ml 溶液を滴下して、室温で 6 時間攪拌した。水冷下、反応混合物にテトラヒドロフランと 10%水酸化ナトリウム水溶液の混液を滴下した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄

養液とし、溶液を留去して 7.1 g の無色液体を得た。

NMR スペクトル δ (CDCl₃) ppm: 1.18 (1H, brs), 1.35 (2H, brs), 1.40 (2H, q, J=7.5Hz), 1.48 (2H, q, J=11.5, 3Hz), 1.63 (2H, d, J=11.5Hz), 2.67 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05 (2H, br s), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.24 (6H, t, J=7.5Hz), 7.47 (6H, t, s)

IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 3060, 3032

高分解能マススペクトル: C₂₀H₂₆N₂

理論値 m/z: 370. 2409

実験値 m/z: 370. 2400

【0074】 参考例 18 の方法に従って、参考例 19 の化合物を得た。

【0075】 参考例 19

4- (3-アミノプロピル) -1-ニトリフェニルメチルピペリジン

性状 無色液体

NMR スペクトル δ (DMSO-d₆) ppm: 0.95-1.05 (1H, m), 1.19-1.35 (6H, m), 1.41 (2H, q, J=11.5Hz), 1.62 (2H, d, J=11.5Hz), 2.47 (2H, t, J=6.5Hz), 2.93 (2H, d, J=11.5Hz), 7.15 (5H, t, J=7.5Hz), 7.28 (6H, t, J=7.5Hz), 7.38 (6H, d, J=7.5Hz)

IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2972, 2920

【0076】 参考例 20

2- (2-アミノエチル) -1-ニビバジナルボン酸tert-ブチル

2- (2-アジドエチル) -1-ニビバジナルボン酸tert-ブチル 4.3. 0 g 及び 5%パラジウム炭素 2.1 *

* 5 g のメタノール 215 ml 懸濁液を、室温で 9 時間接触水素化した。反応後触媒を濾去し、濾液を濃縮して 3

7.2 g の無色液体を得た。

NMR スペクトル δ (DMSO-d₆) ppm: 1.20-1.50 (1H, m), 1.39 (6H, s), 1.45-1.58 (4H, m), 1.72-1.82 (1H, m), 2.34-2.47 (2H, m), 2.65-2.76 (1H, m), 3.18 (2H, t, J=6Hz), 3.78-3.85 (1H, m), 4.13-4.20 (1H, m)

IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2976, 2936, 1692

【0077】 参考例 21

1- (2-アミノエチル) -4, 4-エチレンジオキシンピペリジン

4, 4-エチレンジオキシン-1-ニビバジナルアセトニトリ 12.7 g 及びピナネーニツル 1.3 ml 及び 2%アンモニアメタノール溶液 113 ml の懸濁液を室温、50℃ 又は 20 時間接触水素化した。反応後触媒を濾去し、濾液を濃縮して得られた淡黄色液体をアルミナカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製して、1.0. 1 g の無色液体を得た。

NMR スペクトル δ (DMSO-d₆) ppm: 1.58 (4H, t, J=6Hz), 2.37 (2H, t, J=6.5Hz), 2.42 (4H, t, J=6Hz), 2.57 (2H, t, J=6.5Hz), 3.81 (4H, m)

IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2956, 2891, 1694

【0078】 参考例 21 の方法に従って、参考例 22 へ 2.5 の化合物を得た。

【0079】

【表 2】

参考例	物性
22	<p>無色液体</p> <p>NMR スペクトル δ (DMSO-d₆) ppm: 1.02-1.12 (1H, m), 1.16-1.50 (14H, m), 1.53-1.60 (1H, m), 1.70-1.77 (1H, m), 2.56 (2H, s, J=7.5Hz), 2.75-2.83 (1H, m), 3.65-3.78 (2H, m)</p> <p>IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2960, 2936, 1692</p>
23	<p>青緑色液体</p> <p>NMR スペクトル δ (DMSO-d₆) ppm: 1.40 (3H, s), 1.55-2.00 (2H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 2.80-3.50 (4H, m), 3.60-3.90 (3H, m)</p> <p>IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 1709</p>
24	<p>青緑色液体</p> <p>NMR スペクトル δ (CDCl₃) ppm: 1.5 (5H, brs), 1.45 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.30-2.50 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.46 (1H, brs)</p> <p>IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 3332, 1692</p>
25	<p>無色液体</p> <p>NMR スペクトル δ (DMSO-d₆) ppm: 1.39 (9H, s), 1.58-1.68 (1H, m), 1.68-1.90 (5H, m), 2.47 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13-3.22 (2H, m), 3.68-3.76 (1H, m)</p> <p>IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2972, 2876, 1696</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -54.3° (c=0.1, DMSO)</p>

【0080】 参考例 26

5, 7-ジクロロ-6-ニトロチエノ [3, 2-b] ピリジン

4, 5-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-6-ニトロチエノ [3, 2-b] ピリジン-5-オン 24.8 g 及びオキソ塩化リン 87 ml の混合物を、60℃ で 2 時間攪拌し

た。反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレンとメタノール（１０：１）の混液中に溶解させ水中に注いだ。不溶物を濾出し、有機溶媒層を分取した。水層を更に塩化メチレンとメタノール（１０：１）の混液中に抽出した。合した有機溶媒層を脱水和し、溶媒を留めて褐色結晶を得た。得られた褐色結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサン（１：３）を抽出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、１０．６ｇの淡褐色結晶を得た。*n*-ヘキサンから再結晶して、融点 9.6～9.7℃の淡褐色結晶を得*

＊た、

NMR スペクトル δ (CDCl₃)ppm: 7.61 (1H, d, J=5.5Hz), 8.07 (1H, d, J=5.5Hz)

IR スペクトル ν (KBr)cm⁻¹: 1540, 1368

マスマスペクトル m/z : 248, 250, 252 (M⁺, 9:6:1)

【0081】 参考例 26 の方法に従って、参考例 27～32 の化合物を得た。

【0082】

【表 3】

参考例	物質(再結晶溶媒)
27	淡褐色結晶 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 7.87 (1H, d, J=9.25Hz), 8.06 (1H, d, J=9Hz), 8.24 (1H, d, J=2.5Hz)
28	褐色結晶 NMR スペクトル δ (DMSO- <i>d</i> ₆)ppm: 2.62 (3H, s), 7.78 (1H, dd, J=9.2Hz), 7.95 (1H, d, J=2.5Hz), 8.05 (1H, d, J=9Hz)
29	淡褐色結晶 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 4.01 (3H, s), 7.42 (1H, d, J=2.5Hz), 7.95 (1H, dd, J=9.25Hz), 7.99 (1H, d, J=9Hz)
30	黄色結晶 (iso-PrOH) mp. 162-163°C 元素分析値 C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 39.37; H, 1.24; N, 17.22 実験値 C, 39.37; H, 1.02; N, 17.25
31	淡褐色板状晶 (<i>n</i> -Hexane) mp. 64-64.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 43.75; H, 3.26; N, 11.34 実験値 C, 43.77; H, 3.02; N, 11.44
32	淡黄色板状晶 (<i>n</i> -Hexane) mp. 84.5-95.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 41.23; H, 2.59; N, 12.02 実験値 C, 41.12; H, 2.64; N, 12.01

【0083】 参考例 33

２-クロロ-３-ニトロ-４-〔２-〔*N*-トリフェニルメチル-４-ニトロベンジル〕エチルアミノ〕キノリン 3, 4-ジクロロ-３-ニトロキノリン 2.2, 6 g 及びトリエチルアミン 13, 0 ml の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 60 ml 溶液に、氷冷撹拌下、４-〔２-アミノエチル〕-*N*-トリフェニルメチルピペリジン 2.3, 0 g の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 40 ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとジエチルエーテルで順次洗浄して、2.6, 9 g の黄色結晶を得

た。*N*, *N*-ジメチルホルムアミドと酢酸エチルの混液から再結晶して、融点 22.3, 5～23.1℃ (分解) の黄色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₈Cl₂N₄O₂

理論値 C, 72.81; H, 5.76; N, 9.71

実験値 C, 72.64; H, 5.80; N, 9.82

【0084】 参考例 33 の方法に従って、参考例 34～60 の化合物を得た。

【0085】

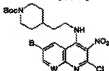
【表 4】



参考例	B	R ¹	m	物性(再結晶溶媒)
34	Cl		2	黄色結晶(CH ₂ Cl ₂ -iso-Pr ₂ O) mp.196.5-199.5℃(分解) 元素分析値 C ₂₀ H ₁₈ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.74; H, 5.27; N, 9.16 実験値 C, 68.47; H, 5.31; N, 9.18
35	H		1	黄色結晶(MeOH-Et ₂ O) mp.214.5-225℃(分解) 元素分析値 C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 72.52; H, 5.55; N, 9.95 実験値 C, 72.54; H, 5.62; N, 9.82
36	H		3	黄色結晶(MeOH-iso-Pr ₂ O) mp.176.9-183℃(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 73.14; H, 5.97; N, 9.48 実験値 C, 73.33; H, 6.04; N, 9.36
37	H		2	黄色結晶(MeOH) mp.128.5-129.5℃ 元素分析値 C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.01; H, 5.93; N, 13.19 実験値 C, 64.96; H, 6.03; N, 13.27
38	H		0	黄色結晶(AcOEt) mp.199-202℃(分解) 元素分析値 C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ 理論値 C, 56.05; H, 5.70; N, 13.77 実験値 C, 56.04; H, 5.69; N, 13.77

[0086]

* * [表5]



参考例	B	W	物性(再結晶溶媒)
39	Cl	CH	黄色結晶(MeOH) mp.189.9-190.5℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ 理論値 C, 53.74; H, 5.58; N, 11.84 実験値 C, 53.61; H, 5.55; N, 11.87
40	Me	CH	黄色結晶(MeOH) mp.185-186℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O ₄ 理論値 C, 59.89; H, 6.51; N, 12.48 実験値 C, 59.72; H, 6.50; N, 12.39
41	MeO	CH	黄褐色結晶(MeOH) mp.183.5-184.5℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O ₅ 理論値 C, 56.83; H, 6.29; N, 12.05 実験値 C, 56.90; H, 6.34; N, 12.05
42	H	N	黄色結晶(AcOEt-Et ₂ O) mp.157.5-161℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O ₄ 理論値 C, 55.11; H, 6.01; N, 16.07 実験値 C, 55.18; H, 6.10; N, 15.86

[0087]

[表6]



参考例	R ¹	R ²	物性(高純晶溶解)
43	Cl		黄色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.133-134°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 57.99; H, 5.26; N, 12.68 実験値 C, 57.99; H, 5.34; N, 12.65
44	Me		黄色結晶(EtOH) mp.138-138.5°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₄ 理論値 C, 59.75; H, 7.30; N, 13.52 実験値 C, 63.70; H, 7.48; N, 13.44
45	Cl		黄色針状晶(AcOEt-n-Heptane) mp.148.5-149°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 57.99; H, 6.26; N, 12.68 実験値 C, 58.04; H, 6.27; N, 12.67
46	Cl		黄色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.121-122.5°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 57.99; H, 6.26; N, 12.68 実験値 C, 58.04; H, 6.32; N, 12.62
47	Cl		黄色プリズム状晶(MeOH-iso-Pr ₂ O) mp.150-157°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 55.11; H, 6.01; N, 16.67 実験値 C, 54.92; H, 5.89; N, 16.60

【0088】

* * 【表7】



参考例	R ¹	R ²	物性(高純晶溶解)
48	Cl		黄色結晶(MeOH) mp.176.5-177.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 54.96; H, 5.77; N, 12.82 実験値 C, 54.85; H, 5.76; N, 12.86
49	Cl		黄色針状晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.150-150.5°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 56.06; H, 6.27; N, 15.57 実験値 C, 55.92; H, 6.18; N, 15.59
50	Me		黄色結晶(AcOEt) mp.151-151.5°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₄ 理論値 C, 61.52; H, 7.27; N, 16.31 実験値 C, 61.33; H, 7.14; N, 16.29
51	Cl		黄色針状晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.119.5-123°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 54.41; H, 5.45; N, 14.10 実験値 C, 54.60; H, 5.45; N, 14.19

【0089】

【表8】



参考例	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
52		2	黄色プリズム状晶 (AcOEt- <i>n</i> -Heptane) mp. 121-123°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 54.78; H, 5.46; N, 15.87 実験値 C, 54.70; H, 5.51; N, 15.93
53		2	黄色結晶(MeOH) mp. 123-124°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 53.50; H, 5.09; N, 18.64 実験値 C, 53.44; H, 4.94; N, 18.60
54		3	黄褐色結晶(MeOH) mp. 163-164°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 54.78; H, 5.46; N, 15.97 実験値 C, 54.79; H, 5.36; N, 15.95
55		2	黄褐色結晶(MeOH) mp. 145-146°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 51.40; H, 5.12; N, 16.73 実験値 C, 51.25; H, 5.70; N, 16.74
56		2	黄色結晶(<i>iso</i> -Pr ₂ O) mp. 102.5-103°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 56.16; H, 5.34; N, 17.47 実験値 C, 56.14; H, 5.37; N, 17.41

[0090]

* * [表9]

参考例	物性(再結晶溶媒)
57	黄色プリズム状晶 (<i>iso</i> -Pr ₂ O- <i>n</i> -Heptane) mp. 96-98°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₉ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 57.07; H, 5.99; N, 13.31 実験値 C, 57.04; H, 5.92; N, 13.26 比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -87.3° (c=0.1, DMSO)
58	淡黄色結晶(MeOH) mp. 135-135.3°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₉ ClN ₂ O ₄ 理論値 C, 57.46; H, 7.12; N, 12.76 実験値 C, 57.35; H, 7.15; N, 12.74
59	赤色液体 NMR スペクトル δ (DMSO- <i>d</i> ₆) ppm: 0.96(2H, q, J=12.5 Hz), 1.20-1.30(1H, m), 1.41(2H, s), 1.59(2H, d, J=12.5 Hz), 2.04(2H, quin, J=8 Hz), 2.50-2.72(4H, m), 2.79(2H, t, J=8 Hz), 2.93(2H, t, J=8 Hz), 3.21(2H, q, J=8.5 Hz), 3.86(2H, d, J=12.5 Hz), 5.52(1H, t, J=5.5 Hz) IR スペクトル ν (Eq.) cm ⁻¹ : 1688, 1526, 1366
60	橙色結晶(<i>iso</i> -Pr ₂ OH) mp. 148.5-150°C 元素分析値 C ₂₄ H ₂₉ ClN ₂ O ₄ S 理論値 C, 51.75; H, 5.71; N, 12.71 実験値 C, 51.64; H, 5.80; N, 12.69

[0091] 参考例61

ルメルチル-4-ビベリジル) ニチルアミノ) キノリン

3-アミノ-2-クロロ-4- [2- (N-トリブフェニ

50 塩化ニッケル・六水和物6. 5.6 g及βメタノール2

2. 3mlのテトラヒドロフラン100ml溶液中に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム2.09gを添加した後、2-クロロ-3-ニトロ-4-[(2-[(N-トリブエチルメチル-4-エピペリジル)エチルアミノ]キノリン-3-yl)-9gのテトラヒドロフラン300ml懸濁液を加えた。続いて、水素化ホウ素ナトリウム8.35gを4回に分けて添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水50mlを加え、不溶物を濾出し、濾液を濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後、水をし、溶媒を留去した。得られた淡

色から固体化させ、イソプロパノールとジイソプロピルエーテルで順次洗浄して20.1gの淡緑色結晶を得た。イソプロパノールから再結晶し、融点116~121℃の淡緑色結晶を得た。

元素分析値 C₂₅H₂₈ClN₄

理論値 C, 75.93; H, 6.45; N, 10.24

実験値 C, 76.74; H, 6.54; N, 10.17

【0092】 参考例61の方法に従って、参考例62~88の化合物を得た。

【0093】

【表10】

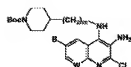
緑色液体を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液*



参考例	R	R'	m	物性(再結晶溶媒)
62	Cl		2	無色結晶(EtOH) mp.197~198.5°C 元素分析値 C ₂₅ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ 理論値 C, 72.28; H, 5.89; N, 9.63 実験値 C, 72.45; H, 6.17; N, 9.64
63	H		1	無色液体 NMR スペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm: 1.20-1.45(3H,m), 1.49(2H,q,J=11.5Hz), 1.72(2H,d,J=11.5Hz), 3.16(2H,t,J=7Hz), 4.59(2H,s), 5.09(1H,d,J=7Hz), 7.14(3H,t,J=7.5Hz), 7.27(6H,t,J=7.5Hz), 7.35-7.45(8H,m), 7.66(1H,d,J=8Hz), 7.99(1H,d,J=8Hz) IR スペクトル ν (KBr) cm ⁻¹ : 3356, 3056
64	H		3	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.149~158°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₈ ClN ₄ 理論値 C, 77.05; H, 6.65; N, 9.96 実験値 C, 76.93; H, 6.81; N, 9.97
65	H		2	無色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.20-1.50(3H,m), 1.60(2H,q,J=7.5Hz), 1.66(2H,d,J=11Hz), 1.84(2H,t,J=11Hz), 2.88(2H,d,J=11Hz), 3.27(2H,q,J=7.5Hz), 3.49(2H,s), 3.79(1H,t,J=7.5Hz), 4.06(2H,brs), 7.20-7.35(5H,m), 7.45(1H,td,J=8.1Hz), 7.49(1H,td,J=8.1Hz), 7.74(1H,dd,J=8.1Hz), 7.89(1H,dd,J=8.1Hz) IR スペクトル ν (KBr) cm ⁻¹ : 3360 マススペクトル m/z: 384, 385(M ⁺ , 3:1)

【0094】

【表11】



参考例	B	W	m	物性(再結晶溶媒)
66	H	OH	0	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.157-167.5℃ 元素分析値 C ₂₄ H ₂₄ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 60.55; H, 6.89; N, 14.87 実験値 C, 60.47; H, 6.83; N, 14.81
67	Cl	OH	2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.154-155.5℃ 元素分析値 C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 57.40; H, 6.42; N, 12.75 実験値 C, 57.31; H, 6.37; N, 12.69
68	Me	OH	2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.129-129.5℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 60.07; H, 7.46; N, 13.37 実験値 C, 60.02; H, 7.36; N, 13.33
69	MeO	OH	2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.140.5-141℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ 理論値 C, 60.75; H, 7.16; N, 12.88 実験値 C, 60.81; H, 7.17; N, 12.81
70	H	N	2	無色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.14(2H,qd,J=12.3Hz),1.40-1.48(11H,m),1.50-1.70(5H,m),2.67(2H,t,J=12Hz),3.40(2H,t,J=7.5Hz),4.07(3H,brs),7.38(1H,dd,J=8.5,4.5Hz),8.29(1H,dd,J=8.5,2Hz),8.91(1H,dd,J=4.5,2Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3344,2928,1894 マススペクトル m/z:405,407(M ⁺ ,3:1)



参考例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
71	Cl		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.115.3-116°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 62.29; H, 7.22; N, 13.84 実験値 C, 61.59; H, 7.28; N, 13.78
72	Me		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.132.5-134.5°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₂ 理論値 C, 68.72; H, 8.39; N, 14.57 実験値 C, 68.65; H, 8.65; N, 14.48
73	Cl		無色プリズム状結晶 (iso-Pr ₂ O-n-Heptane) mp.108-110°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 62.29; H, 7.22; N, 13.84 実験値 C, 62.18; H, 7.42; N, 13.81
74	Cl		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.104-106°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 62.29; H, 7.22; N, 13.84 実験値 C, 62.11; H, 7.35; N, 13.79
75	Cl		無色プリズム状結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.128-128.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 59.16; H, 6.89; N, 17.25 実験値 C, 59.16; H, 6.84; N, 17.15

【0096】

* * 【表13】



参考例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
76	Cl		無色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.47(9H,s),1.7 8(2H,t,J=6Hz),2.69(1H,brs),2.90(1H,brs),3.3 0-3.46(1H,m),3.50-3.55(1H,m),3.59-3.70(2H, m),3.75-4.05(3H,m),4.27(2H,brs),7.40-7.50(2 H,m),7.80(1H,d,J=7.5Hz),7.90(1H,d,J=7.5Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3356,1696 マスマスペクトル m/z:405,408(M ⁺ ,3:1)
77	Cl		無色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.40-1.55(2H, m),1.46(9H,s),2.00-2.05(2H,m),2.15-2.25(2H, m),2.45(2H,t,J=5.5Hz),2.80-2.90(2H,m),3.35(2H,t,J=5.5Hz),3.53(1H,brs),4.34(1H,brs),4.49 (1H,brs),7.40-7.50(2H,m),7.85-7.90(2H,m) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3356,1696 マスマスペクトル m/z:419,421(M ⁺ ,3:1)
78	Me		無色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.40-1.60(2H, m),1.46(9H,s),2.00-2.10(2H,m),2.10-2.25(2H, m),2.46(2H,t,J=5.5Hz),2.64(3H,s),2.85-2.90(2H, m),3.25(2H,t,J=5.5Hz),3.54(1H,brs),4.13(2H,brs),4.49(1H,brs),7.39(1H,t,J=8.5Hz),7.44 (1H,t,J=8.5Hz),7.89(1H,d,J=8.5Hz),7.91(1H,d J=8.5Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3352,1704 マスマスペクトル m/z:369(M ⁺)

【0097】

50 【表14】



参考例	R ²	n	物性(両部晶溶液)
79		2	無色板状晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.104~105℃ 元素分析値 C ₂₀ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 61.45; H, 6.96; N, 14.33 実験値 C, 61.48; H, 6.81; N, 14.39 比旋光度 [α] _D ²⁵ : -20.9° (c=0.1, DMSO)
80		2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp.85.5~89℃ 元素分析値 C ₁₆ H ₂₂ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 59.58; H, 6.39; N, 15.44 実験値 C, 59.30; H, 6.87; N, 15.30
81		2	無色結晶(AcOEt) mp.126~128℃ 元素分析値 C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O 理論値 C, 59.80; H, 6.80; N, 17.46 実験値 C, 59.71; H, 6.87; N, 17.32
82		2	黄褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:2.49(2H,t,d=5H z),2.50~2.60(4H,m),3.30~3.40(2H,m),3.75~3.8 5(4H,m),4.39(1H,brs),4.50(2H,brs),7.44(1H,t,d J=8.5,1Hz),7.48(1H,t,d,J=8.5,1Hz),7.89(1H,d d,J=8.5,1Hz),7.91(1H,dd,J=8.5,1Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3348
83		3	黄褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.89(2H,quin,J =6Hz),2.45~2.60(4H,m),2.63(2H,t,J=6Hz),3.3 0(2H,t,J=6Hz),3.78(4H,t,J=4.5Hz),4.50(3H,br s),7.44(1H,t,d,J=7.5,1Hz),7.47(1H,t,d,J=7.5,1H z),7.83(1H,dd,J=7.5,1Hz),7.90(1H,dd,J=7.5,1 Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3344 マススペクトル m/z:320,322(M ⁺ , 3:1)

【0098】

* * 【表15】



参考例	R ²	物性
84		無色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.45~1.60(2H,m),1.60~1.70 (4H,m),2.35~2.60(4H,m),2.39(2H,t,J=5Hz),3.37(2H,t,J=5 Hz),4.31(1H,brs),4.67(2H,brs),7.44(1H,t,d,J=7.1Hz),7.47 (1H,t,d,J=7.1Hz),7.87(1H,dd,J=7.1Hz),7.94(1H,dd,J=7.1Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3432,3340 マススペクトル m/z:304,306(M ⁺ , 3:1)
85		無色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm:1.80~1.90(4H,m),2.57(2H,t, J=5.8Hz),2.60~2.70(4H,m),3.40(2H,t,d,J=5.3Hz),4.27(3H,br s),7.43(1H,dd,J=7.5,2Hz),7.46(1H,t,d,J=7.5,2Hz),7.87(1H, dd,J=7.5,2Hz),7.93(1H,dd,J=7.5,2Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ :3436,3348 マススペクトル m/z:280,282(M ⁺ , 3:1)

【0099】

【表16】

参考例	化学構造	物性(再結晶溶媒)
86		無色結晶(m _o -Pr ₂ O) mp, 130.5~131.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₁₄ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 61.67; H, 8.13; N, 13.70 実験値 C, 61.52; H, 8.29; N, 13.65
87		無色結晶(CH ₂ ClCH ₂ CH ₂ -m _o -Pr ₂ O) mp, 141.5~142.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 60.82; H, 7.91; N, 14.18 実験値 C, 60.63; H, 7.80; N, 14.03
88		灰色結晶(AcOEt) mp, 168~169°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 55.53; H, 6.62; N, 13.63 実験値 C, 55.54; H, 6.67; N, 13.63

【0100】実施例1

4-クロロ-1-〔2-〔(N-トリフェニルメチル-4-ビベリジル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-アミノ-2-クロロ-4-〔2-〔(N-トリフェニルメチル-4-ビベリジル)エチルアミノ]キノリン-9,9g,オルトフェニルエチル2.4,1ml及びトルエン200ml溶液を6時間還流した。放冷後析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して16.4gの無色結晶を得た。メタノールとテトラヒドロフランの混液から再結晶して、融点229~234.5°C(分解)の無色結晶を得た。

元素分析値 C₃₂H₂₈ClN₄

理論値 C, 77.61; H, 5.97; N, 10.06

実験値 C, 77.61; H, 5.98; N, 9.95

【0101】実施例2

4-クロロ-2-トリフルオロメチル-1-〔2-〔(N-トリフェニルメチル-4-ビベリジル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-アミノ-2-クロロ-4-〔2-〔(N-トリフェニルメチル-4-ビベリジル)エチルアミノ]キノリン-2,50g及びトリエチルアミン0,76mlの無水テトラヒドロフラン80ml溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸水0,63mlの無水テトラヒドロフラン40ml溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物から溶液を留去し、残渣に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶液を留去した。得られた淡黄色固体3.03g及びジイソプロピルエーテル、水と約0.30gのトルエン100ml溶液を20時間還流した。反応後溶液を留去し、残渣にメタノール及びアセトンを加えて析出した結晶を濾取し、1.79gの無色

結晶を得た。

NMRスペクトル δ(DMSO-d₆)ppm: 1.35-1.55(3H, m), 1.59(2H, q, J=1Hz), 1.77(2H, d, J=1Hz), 1.80-1.90(2H, m), 2.99(2H, hrs), 4.75(2H, t, J=8.5Hz), 7.17(3H, t, J=8Hz), 7.30(1H, t, J=8Hz), 7.41(1H, hrs), 7.84(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 7.87(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.16(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.34(1H, dd, J=7.5, 2Hz)

【0102】実施例3

4-〔2-〔(4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル)-1-ビベリジンカルボン酸tert-ブチル-4-〔2-〔(3-アミノ-2-メチルキノリン-4-イル)アミノ]エチル)-1-ビベリジンカルボン酸tert-ブチル0,65g,ペンズアルデヒド0,29g及び2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノリン0,08gのテトラヒドロフラン5ml溶液を室温で3日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、溶液を留去して赤褐色液体を得た。得られた液体を、酢酸エチル-ヘプタン(1:1)を抽出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して0.55gの無色結晶を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点146~146.5°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₃₂H₂₈N₄O₂

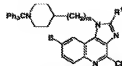
理論値 C, 74.01; H, 7.28; N, 11.91

実験値 C, 73.95; H, 7.54; N, 11.84

【0103】実施例1~3の方法に従って、実施例4~7の化合物を得た。

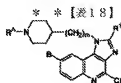
【0104】

【表17】



実施例	R ¹	B	m	物性(再結晶溶媒)
4	H	H	1	無色結晶(MeOH) mp.232-239℃(分解) 元素分析値 C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ 理論値 C, 77.46; H, 5.75; N, 10.32 実験値 C, 77.35; H, 5.79; N, 10.19
5	Ph	H	1	淡黄色結晶(AcOEt) mp.185-188℃(分解) 元素分析値 C ₁₄ H ₉ ClN ₄ 理論値 C, 79.53; H, 5.70; N, 9.05 実験値 C, 78.28; H, 5.74; N, 9.05
6	H	Cl	2	無色結晶(MeOH) mp.266-268℃(分解) 元素分析値 C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ 理論値 C, 75.09; H, 5.45; N, 9.47 実験値 C, 73.15; H, 5.54; N, 9.41
7	Ph	H	2	淡黄色結晶(CH ₂ Cl ₂ -EtOH) mp.246.5-249℃ 元素分析値 C ₁₆ H ₁₁ ClN ₄ 理論値 C, 79.86; H, 5.69; N, 8.85 実験値 C, 79.56; H, 6.12; N, 8.71
8	Ph	H	3	無色結晶(AcOEt) mp.227.5-231℃(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₀ ClN ₄ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 79.24; H, 6.11; N, 8.60 実験値 C, 79.28; H, 6.09; N, 8.55

【0105】



実施例	R ¹	B	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
9	H	H	Bn	2	無色結晶(AcOEt) mp.124.5-125℃ 元素分析値 C ₂₁ H ₁₆ ClN ₄ 理論値 C, 71.19; H, 6.22; N, 13.84 実験値 C, 71.22; H, 5.97; N, 13.78
10	Ph	H	Boc	8	無色結晶(AcOEt-MeOH) mp.250-255℃(分解) 元素分析値 C ₂₆ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 67.45; H, 5.88; N, 12.10 実験値 C, 67.42; H, 5.88; N, 12.02
11	H	H	Boc	2	無色結晶(AcOEt) mp.188-189℃ 元素分析値 C ₂₀ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 63.68; H, 6.56; N, 13.50 実験値 C, 63.43; H, 6.60; N, 13.40
12	Ph	Cl	Boc	2	無色結晶(AcOEt) mp.192-193℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₄ O ₂ 理論値 C, 64.00; H, 5.75; N, 10.66 実験値 C, 64.04; H, 5.58; N, 10.61
13	Ph	Me	Boc	2	無色結晶(AcOEt) mp.182.5-183.5℃ 元素分析値 C ₂₄ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.97; H, 6.59; N, 11.08 実験値 C, 68.91; H, 6.41; N, 11.06

【0106】

50 【表19】



実施例	R	R²	W	物性(再結晶溶媒)
14	MeO		CH	無色結晶(AcOEt) mp.188.5-189.5℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₃₉ ClN ₄ O ₃ 理論値 C, 66.85; H, 6.38; N, 10.75 実験値 C, 66.70; H, 6.42; N, 10.70
15	H		N	無色結晶(MeOH) mp.225.5-227.5℃(分解) 元素分析値 C ₂₇ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.81; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.85; H, 6.21; N, 14.21
16	H		CH	無色結晶(AcOEt-n-Heptane) mp.158-161℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.49; H, 6.36; N, 11.41 実験値 C, 68.36; H, 6.27; N, 11.37
17	H		CH	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.154.5-156℃ 元素分析値 C ₂₇ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.49; H, 6.36; N, 11.41 実験値 C, 68.59; H, 6.15; N, 11.38
18	H		CH	無色結晶(AcOEt) mp.166.5-167.5℃ 元素分析値 C ₂₉ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.49; H, 6.36; N, 11.41 実験値 C, 68.50; H, 6.43; N, 11.32

【0107】

* * 【表20】



実施例	R¹	R²	物性(再結晶溶媒)
19	Cl		無色微針状晶(AcOEt) mp.180.5-187.5℃ 元素分析値 C ₂₇ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.81; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.97; H, 6.31; N, 14.18
20	Cl		無色結晶(MeOH) mp.195.5-196.5℃ 元素分析値 C ₂₇ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.78; H, 5.93; N, 11.36 実験値 C, 65.73; H, 5.86; N, 11.38
21	Cl		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.181.5-182℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 66.49; H, 6.37; N, 13.64 実験値 C, 66.42; H, 6.33; N, 13.69
22	Me		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.164.5-165℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₃₉ N ₄ O ₂ 理論値 C, 71.72; H, 7.26; N, 14.42 実験値 C, 71.40; H, 7.24; N, 14.28

【0108】

【表21】



実施例	R¹	R²	m	物性(再結晶溶媒)
23	Ph		2	無色結晶(AcOEt→iso-Pr₂O) mp.183-188°C 元素分析値 C₂₈H₂₆ClN₄O 理論値 C, 66.88; H, 5.61; N, 12.48 実験値 C, 66.59; H, 5.63; N, 12.45
24	Ph		2	無色結晶(iso-PrOH) mp.184-170°C 元素分析値 C₂₇H₂₆ClN₄O 理論値 C, 67.89; H, 6.70; N, 13.77 実験値 C, 67.62; H, 5.71; N, 13.63
25	Ph		2	淡黄褐色結晶(AcOEt) mp.182-183°C 元素分析値 C₂₈H₂₆ClN₄O·1/4H₂O 理論値 C, 66.49; H, 5.45; N, 14.10 実験値 C, 66.26; H, 5.50; N, 14.03
26	H		3	淡褐色結晶(AcOEt) mp.130.5-131.5°C 元素分析値 C₁₃H₁₆ClN₂O 理論値 C, 61.72; H, 5.79; N, 16.94 実験値 C, 61.72; H, 5.76; N, 16.80
27	Ph		3	淡褐色結晶(MeOH) mp.183.5-184.5°C 元素分析値 C₂₇H₂₆ClN₄O 理論値 C, 67.89; H, 5.70; N, 13.77 実験値 C, 67.91; H, 5.66; N, 13.80

[0109]

* * [表22]



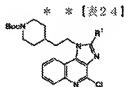
実施例	R¹	R²	m	物性(再結晶溶媒)
28	H		2	淡褐色結晶(iso-Pr₂O) mp.105-105.5°C 元素分析値 C₁₇H₁₈ClN₄ 理論値 C, 64.86; H, 6.08; N, 17.80 実験値 C, 64.83; H, 6.11; N, 17.72
29	Ph		2	淡褐色結晶(MeOH) mp.226-227°C 元素分析値 C₂₇H₂₆ClN₄ 理論値 C, 70.67; H, 5.93; N, 14.33 実験値 C, 70.44; H, 5.96; N, 14.28
30	H		2	無色結晶 NMR スペクトル δ (CDCl₃)ppm: 1.80-1.90 (4H,m), 2.58-2.76(4H,m), 3.14-3.22(2H,m), 4.78-4.91(2H,m), 7.66(1H,t, J=6.5Hz), 7.72(1H,t, J=6.5Hz), 8.13(1H,s), 8.22(2H,d, J=6.5Hz) マススペクトル m/z: 300, 302(M⁺, 3.1)
31	Ph		2	淡褐色結晶(MeOH) mp.191-192°C 元素分析値 C₂₇H₂₆ClN₄ 理論値 C, 70.11; H, 5.62; N, 14.87 実験値 C, 70.00; H, 5.65; N, 14.86

[0110]

[表23]

実施例		物性(再結晶溶媒)
32		無色無晶形固体 NMR スペクトル δ (DMSO- d_6) ppm: 0.99 (3H, brs), 1.32 (3H, brs), 1.68 (2H, brs), 2.13 (1H, brs), 2.49 (3H, s), 4.62-4.72 (2H, m), 7.60-7.67 (3H, m), 7.74-7.82 (4H, m), 8.13 (1H, dd, J=8.1, 5Hz), 8.42 (1H, d, J=8Hz) IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} : 1690 マススペクトル m/z : 476.478 (M^+ , 3:1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -60.2° ($c=0.1$, DMSO)
33		無色結晶 (AcOEt) mp. 215-218°C (分解) 元素分析値 $C_{22}H_{23}ClN_3O_2$ 理論値 C, 67.93; H, 7.13; N, 11.32 実験値 C, 67.70; H, 7.17; N, 11.23
34		無色結晶 (MeOH-iso-PrOH) mp. 185-188°C 元素分析値 $C_{22}H_{23}ClN_3O_2$ 理論値 C, 67.42; H, 6.91; N, 11.65 実験値 C, 67.31; H, 6.66; N, 11.57
35		無色結晶 (AcOEt) mp. 199-200°C 元素分析値 $C_{22}H_{23}ClN_3O_2$ 理論値 C, 62.83; H, 5.88; N, 11.27 実験値 C, 62.74; H, 5.83; N, 11.16

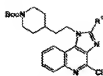
[0111]



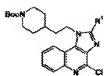
実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
36	Me	淡褐色結晶 (iso-PrOH) mp. 202-203°C 元素分析値 $C_{22}H_{23}ClN_3O_2$ 理論値 C, 84.40; H, 6.31; N, 13.06 実験値 C, 64.39; H, 7.04; N, 12.95
37	n-Bu	無色結晶 (AcOEt-iso-PrOH) mp. 159.5-160.5°C 元素分析値 $C_{26}H_{29}ClN_3O_2$ 理論値 C, 68.30; H, 7.49; N, 11.89 実験値 C, 68.16; H, 7.53; N, 11.82
38		無色結晶 (iso-PrOH) mp. 174-175°C 元素分析値 $C_{28}H_{33}ClN_3O_2 \cdot 1/4H_2O$ 理論値 C, 67.05; H, 7.54; N, 11.17 実験値 C, 67.08; H, 7.47; N, 10.92
39	Bn	無色結晶 (AcOEt-iso-PrOH) mp. 165-166.5°C 元素分析値 $C_{29}H_{31}ClN_3O_2$ 理論値 C, 68.97; H, 6.59; N, 11.09 実験値 C, 68.93; H, 6.72; N, 10.99
40		無色結晶 (AcOEt) mp. 219-220.5°C (分解) 元素分析値 $C_{29}H_{33}ClN_3O_2 \cdot 1/4H_2O$ 理論値 C, 69.08; H, 6.47; N, 10.74 実験値 C, 68.25; H, 6.41; N, 10.69

[0112]

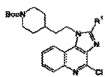
[表25]



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
41		無色結晶(MeOH) mp, 137-142°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 67.76; H, 6.67; N, 10.90 実験値 C, 67.82; H, 6.49; N, 10.92
42		無色結晶(MeOH) mp, 153.5-157°C 元素分析値 C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 66.85; H, 6.38; N, 10.75 実験値 C, 66.84; H, 6.54; N, 10.78
43		無色結晶(AcOEt) mp, 160-161°C 元素分析値 C ₂₃ H ₁₉ ClFN ₂ O ₂ ·1/8H ₂ O 理論値 C, 65.78; H, 5.96; N, 10.96 実験値 C, 65.57; H, 5.67; N, 10.94
44		無色針状結晶(AcOEt-n-Heptane) mp, 180-182°C 元素分析値 C ₂₃ H ₁₉ ClFN ₂ O ₂ 理論値 C, 66.07; H, 5.94; N, 11.01 実験値 C, 66.10; H, 5.71; N, 11.08
45		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 126-129.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₁₉ ClFN ₂ O ₂ 理論値 C, 66.07; H, 5.94; N, 11.01 実験値 C, 66.06; H, 5.76; N, 11.01



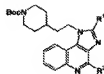
実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
46		無色結晶(iso-PrOH) mp.199.5~200°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₇ ClF ₄ N ₄ O ₂ 理論値 C, 59.74; H, 4.83; N, 9.95 実験値 C, 59.61; H, 4.89; N, 9.90
47		無色結晶(iso-PrOH) mp.218.5~217.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₅ ClF ₄ N ₄ O ₂ 理論値 C, 57.89; H, 4.51; N, 9.64 実験値 C, 57.88; H, 4.56; N, 9.62
48		無色結晶(AcOEt) mp.198.5~200.5°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.77; H, 5.99; N, 14.25
49		無色プリズム状結晶(AcOEt) (AcOEt-n-Heptane) mp.182~183°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.95; H, 6.26; N, 14.24
50		無色プリズム状結晶(AcOEt) mp.213~214°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.87; H, 6.20; N, 14.23



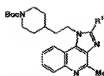
実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
51		無色結晶(MeOH) mp.179-186°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ S 理論値 C, 64.85; H, 6.18; N, 10.43 実験値 C, 64.82; H, 6.45; N, 10.37
52		無色結晶(iso-PrOH) mp.203-203.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₁₆ ClF ₃ N ₄ O ₃ 理論値 C, 62.31; H, 5.41; N, 10.02 実験値 C, 62.24; H, 5.42; N, 9.99
53		無色結晶(AcOEt) mp.224-225°C 元素分析値 C ₂₈ H ₂₁ ClN ₄ O ₃ 理論値 C, 72.01; H, 6.22; N, 9.88 実験値 C, 72.02; H, 6.21; N, 9.92
54		無色結晶(iso-PrOH) mp.197-198°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ 理論値 C, 70.03; H, 6.05; N, 9.61 実験値 C, 69.83; H, 6.08; N, 9.58
55		無色結晶(MeOH) mp.196.5-197°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ 理論値 C, 64.93; H, 6.08; N, 11.65 実験値 C, 64.83; H, 6.27; N, 11.69

[0115]

[表28]



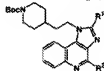
実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
56		Me	淡黄色結晶(iso-PrOH) mp.185.5~186°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₃ 理論値 C, 70.41; H, 4.60; N, 12.18 実験値 C, 70.52; H, 4.19; N, 12.13
57		Cl	黄色結晶(MeOH) mp.151.5~153°C 元素分析値 C ₂₆ H ₁₈ ClN ₄ O ₃ S 理論値 C, 62.83; H, 3.88; N, 11.27 実験値 C, 62.77; H, 3.61; N, 11.24
58		Me	淡黄色結晶(iso-PrOH) mp.181.5~182.5°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₃ S 理論値 C, 68.04; H, 6.77; N, 11.75 実験値 C, 67.86; H, 6.99; N, 11.63
59		Cl	無色結晶(AcOEt) mp.197~198°C 元素分析値 C ₂₃ H ₁₆ ClN ₄ O ₃ S 理論値 C, 60.29; H, 3.67; N, 14.06 実験値 C, 59.98; H, 3.54; N, 13.84
60		Me	無色結晶(AcOEt-iso-PrO) mp.191~193°C 元素分析値 C ₂₈ H ₂₁ N ₄ O ₃ S 理論値 C, 65.38; H, 4.54; N, 14.66 実験値 C, 65.34; H, 4.53; N, 14.43



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
61		黄色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.06-1.09(2H,m), 1.30-1.40(1H,m), 1.40-1.45(2H,m), 1.44(9H,s), 1.82-1.90(2H,m), 2.55-2.62(2H,m), 3.05(3H,s), 4.00-4.10(2H,m), 4.62(2H,t, J=7.5Hz), 7.27-7.30(2H,m), 7.61(1H,t, J=7.1Hz), 7.67-7.71(3H,m), 8.14(1H,d, J=7.5Hz), 8.24(1H,d, J=7.5Hz) IR スペクトル ν (KBr)cm ⁻¹ : 1692 マスマスペクトル m/z: 488(M ⁺)
62		無色結晶(AcOEt) mp. 195-198°C 元素分析値 C ₂₆ H ₁₉ F ₄ N ₂ O ₂ 理論値 C, 62.14; H, 5.21; N, 9.89 実験値 C, 62.07; H, 5.25; N, 9.94
63		淡黄色結晶(AcOEt) mp. 199.5-200.5°C 元素分析値 C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ 理論値 C, 71.31; H, 7.05; N, 14.65 実験値 C, 71.37; H, 7.14; N, 14.83
64		無色結晶(MeOH-iso-Pr ₂ O) mp. 177.5-179°C 元素分析値 C ₂₆ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₂ 理論値 C, 66.50; H, 6.18; N, 10.40 実験値 C, 66.89; H, 6.68; N, 10.37
65		淡褐色結晶(AcOEt) mp. 193-194°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 70.56; H, 7.24; N, 15.24 実験値 C, 70.61; H, 7.16; N, 15.21

【0117】

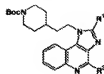
* * 【表30】



実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
66		Cl	無色結晶(EtOH) mp. 240-241°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ 理論値 C, 62.43; H, 6.08; N, 17.47 実験値 C, 62.49; H, 6.02; N, 17.51
67		Me	無色結晶(EtOH) mp. 228.5-230°C(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 67.80; H, 7.00; N, 18.25 実験値 C, 67.72; H, 6.93; N, 18.24
68		Me	褐色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.0-1.26(2H,m), 1.46(9H,s), 1.46-1.60(3H,m), 1.90-1.98(2H,m), 2.50-2.70(2H,m), 3.04(3H,s), 3.86(3H,s), 4.05-4.15(2H,m), 4.74(2H,t, J=8Hz), 6.50(1H,t, J=2.5Hz), 6.52(1H,d, J=2.5Hz), 6.88(1H,s), 7.60(1H,t, J=8Hz), 7.61(1H,t, J=8Hz), 8.16(1H,d, J=8Hz), 8.23(1H,d, J=8Hz) IR スペクトル ν (KBr)cm ⁻¹ : 1688 マスマスペクトル m/z: 473(M ⁺)

【0118】

50 【表31】



実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
69		Cl	黄色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.05-1.15(2H,m), 1.40-1.50(3H,m), 1.45(9H,s), 1.83-1.90(2H,m), 2.32(3H,s), 2.60-2.70(2H,m), 4.00-4.10(2H,m), 4.80-4.85(2H,m), 7.06(1H,d,J=5.5Hz), 7.51(1H,d,J=5.5Hz), 7.68-7.75(2H,m), 8.18(1H,d,J=7.5Hz), 8.24(1H,d,J=7.5Hz)
70		Cl	淡黄色結晶(EtOH) mp, 192-193°C 元素分析値 C ₂₅ H ₂₁ ClN ₃ O ₅ S-5/4H ₂ O 理論値 C, 60.77; H, 6.32; N, 10.50 実験値 C, 60.82; H, 6.08; N, 10.17
71		Me	黄色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.02-1.08(2H,m), 1.44(9H,s), 1.44-1.50(3H,m), 1.80-1.90(2H,m), 2.31(3H,s), 2.60-2.70(2H,m), 3.05(3H,s), 4.00-4.05(2H,m), 4.59(2H,t,J=7.5Hz), 7.08(1H,d,J=5.5Hz), 7.49(1H,d,J=5.5Hz), 7.60-7.65(2H,m), 8.14(1H,d,J=8Hz), 8.23(1H,d,J=8Hz) IR スペクトル ν (KBr)cm ⁻¹ : 1608 マススペクトル m/z: 490(M ⁺)
72		Me	淡黄色結晶(AcOEt) mp, 141-142°C 元素分析値 C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₅ S-1/4H ₂ O 理論値 C, 67.92; H, 7.02; N, 11.31 実験値 C, 67.88; H, 6.84; N, 11.25

【0119】実施例73

4-〔2-〔4-クロロ-2-ヒドロキシ-1H-イミダゾ-〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-1-ビベリジンカルボン酸tert-ブチル

4-〔2-〔3-アミノ-2-クロロ-4-キノリルアミノ〕エチル〕-1-ビベリジンカルボン酸tert-ブチル 0.60g及びトリホスゲン0.44gの1, 2-ジクロロエタン10ml溶液にトリエチルアミン0.41mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、1, 2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後脱水し、溶媒を留去し、残液をジソプロピルエーテルで洗浄して0.57gの無色結晶を得た。1, 2-ジクロロエタンから再結晶して、融点222~223℃の無色

結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₈ClN₅O₅

理論値 C, 61.32; H, 6.32; N, 13.00

実験値 C, 61.15; H, 6.34; N, 13.00

【0120】実施例74

4-〔2-〔4-クロロ-2-〔4-メタンсульフィニルフェニル〕-1H-イミダゾ-〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-1-ビベリジンカルボン酸tert-ブチル

4-〔2-〔4-クロロ-2-〔4-メチルチオフェニル〕-1H-イミダゾ-〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-1-ビベリジンカルボン酸tert-ブチル

ル〕-1H-イミダゾ-〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-1-ビベリジンカルボン酸tert-ブチル 0.63gの1, 4-ジオキサン18ml懸濁液に、過ヨウ素酸ナトリウム0.38gの水6ml溶液を滴下して、50℃で13時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を1, 2-ジクロロエタン-メタノール(10:1)を抽出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して0.47gの無色固体を得た。イソプロパノールと水の混液から再結晶して、融点183~186℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₃₀H₂₈ClN₅O₅S-1/4H₂O

理論値 C, 62.96; H, 6.06; N, 10.05

実験値 C, 62.33; H, 5.90; N, 9.91

【0121】実施例75

4-〔2-〔4-クロロ-2-〔4-メタンсульホニルフェニル〕-1H-イミダゾ-〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-1-ビベリジンカルボン酸tert-ブチル

4-〔2-〔4-クロロ-2-〔4-メチルチオフェニル〕-1H-イミダゾ-〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-1-ビベリジンカルボン酸tert-ブチル 0.40gの1, 2-ジクロロエタン20ml溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム0.40gを少量ずつ加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に10%水酸化ナトリウム水

溶液を加えて中和し、1, 2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後脱水し、溶媒を留去し、残液をジイソプロピルエーテルとジエチルエーテルの混液で洗浄して0.42gの無色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点149~153℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{20}H_{22}ClN_2O \cdot S \cdot 1/4H_2O$

理論値 C, 60.72; H, 5.99; N, 9.77

実験値 C, 60.72; H, 5.81; N, 9.67

【0122】実施例76

4-ヒドロキシ-2-フェニル-1-[2-(4-ヒペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ヒペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン*



実施例	B	R ¹	m	物性(再結晶溶媒)
77	Cl		2	無色結晶(MeOH) mp.269~280℃(分解) 元素分析値 $C_{24}H_{24}ClN_4O$ 理論値 C, 68.48; H, 5.99; N, 13.31 実験値 C, 68.32; H, 6.07; N, 13.29
78	H		1	無色結晶(塩酸塩) NMR スペクトル δ (DMSO- d_6)ppm:1.56(2H,q,J=11.5Hz),1.74(2H,d,J=11.5Hz),2.10~2.25(1H,m),2.78(2H,q,J=11.5Hz),3.24(2H,d,J=11.5Hz),4.54(2H,d,J=7.5Hz),7.28(1H,t,J=8Hz),7.49(1H,d,J=8Hz),7.50(1H,t,J=8Hz),8.00(1H,d,J=8Hz),8.38(1H,s),8.84(1H,brs),8.95(1H,brs),11.62(1H,s) IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} :3544,3228,1692 マススペクトル m/z :282(M^+)
79	H		1	無色結晶(塩酸塩) NMR スペクトル δ (DMSO- d_6)ppm:1.85~1.85(4H,m),2.00~2.15(1H,m),2.84(2H,q,J=12Hz),3.30(2H,d,J=12Hz),4.18(2H,d,J=5Hz),4.51(2H,d,J=7.5Hz),7.27(1H,t,J=5.5Hz),7.40~7.60(7H,m),7.97(1H,d,J=8Hz),8.31(1H,s),10.83(1H,brs),11.58(1H,s) IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} :3416,1672 マススペクトル m/z :372(M^+)

【0125】実施例80

4-[2-(4-フェニルキノリン-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ヒペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-[2-(4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ヒペリジンカルボン酸tert-ブチル4,46g,フェノール10.1g及び水酸化カリウム1.80gの混合物を、120℃で7時間攪拌した。反応混合物に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH10に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶媒を留去して褐色液体を得

※871mgと6規定硫酸2.5mlの1,4-ジオキサン8ml溶液を3時間還流した。反応混合物を10%水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整し、酢酸カリウムを加えて、1,2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を脱水後、溶媒を留去して得られた残液を酢酸エチルで洗浄して、522mgの淡褐色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点242.5~244℃の淡褐色結晶を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{28}N_4O \cdot 1/4H_2O$

理論値 C, 73.28; H, 6.55; N, 14.86

実験値 C, 73.32; H, 6.45; N, 14.77

【0123】実施例76の方法に従って、実施例77~79の化合物を得た。

【0124】

【表32】

た、得られた褐色液体を酢酸エチルを抽出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3.5gの無色固体を得た。酢酸エチルとn-ヘキサンから再結晶して、融点130.5~132.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{28}N_4O$

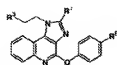
理論値 C, 71.16; H, 6.83; N, 11.86

実験値 C, 71.16; H, 7.10; N, 11.69

【0126】実施例80の方法に従って、実施例81~87の化合物を得た。

【0127】

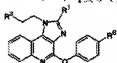
【表33】



実施例	R ¹	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
81	H	BocN	H	無色結晶(MeOH) mp.152.5-153.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O 理論値 C, 77.89; H, 6.54; N, 12.11 実験値 C, 76.00; H, 6.29; N, 12.05
82	H	AcN	H	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.187-189.5°C 元素分析値 C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ 理論値 C, 72.44; H, 6.32; N, 13.52 実験値 C, 72.35; H, 6.26; N, 13.42
83	H	AcN	F	無色結晶(CH ₂ Cl ₂ -iso-Pr ₂ O) mp.205.5-208°C 元素分析値 C ₂₀ H ₁₇ FN ₂ O ₂ ·1/8H ₂ O 理論値 C, 69.07; H, 5.85; N, 12.88 実験値 C, 69.11; H, 5.74; N, 12.85
84	Ph	AcN	H	無色結晶(MeOH-iso-Pr ₂ O) mp.205-207.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 74.53; H, 6.25; N, 11.21 実験値 C, 74.52; H, 6.37; N, 11.10

【0128】

* * [表34]



実施例	R ¹	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
85	H	BocN	F	無色結晶(AcOEt-n-Hexane) mp.133.5-135.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₁ FN ₂ O ₂ 理論値 C, 68.55; H, 6.37; N, 11.42 実験値 C, 68.37; H, 6.47; N, 11.25
86	Ph	BocN	H	無色結晶(iso-Pr ₂ OH) mp.207-208°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ 理論値 C, 74.43; H, 6.61; N, 10.21 実験値 C, 74.38; H, 6.68; N, 10.14
87	H	N	H	淡黄色結晶 NMR スペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm:1.64-1.72(4H,m),2.55-2.58(4H,m),2.98(2H,t,J=7Hz),4.80(2H,t,J=7Hz),7.25-7.31(5H,m),7.45-7.49(2H,m),7.53-7.60(2H,m),7.72(1H,d,J=7Hz),8.29(1H,d,J=7Hz),8.37(1H,m) マススペクトル m/z:358(M ⁺)

【0129】実施例 8 8

4-〔2-〔4-アミノ-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-〔2-〔4-フェノキシ-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル 4.0 g と酢酸アンモニウム 3.4、5 g の混合物を、140℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液で pH9 に調整し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和塩水で洗浄後脱水し、溶媒を留去した。得られた残

40 液を、塩化メチレン-メタノール (100:1~20:1) を溶出溶媒としたアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 1.88 g の無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 193~193.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₃₀N₄O

理論値 C, 66.81; H, 7.39; N, 17.71

実験値 C, 66.93; H, 7.48; N, 17.60

【0130】実施例 88 の方法に従って、実施例 89~92 の化合物を得た。

【0131】

【表35】



実施例	R ²	物性(再結晶溶媒)
89		無色結晶(EtOH) mp, 191.5-192°C 元素分析値 C ₂₀ H ₁₅ N ₃ 理論値 C, 74.77; H, 7.05; N, 18.17 実験値 C, 74.87; H, 7.18; N, 18.06
90		無色結晶(MeOH) mp, 231.5-232.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O 理論値 C, 67.63; H, 4.87; N, 20.76 実験値 C, 67.46; H, 4.79; N, 20.83
91		無色結晶(EtOH) mp, 166-167°C 元素分析値 C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₂ 理論値 C, 65.97; H, 4.86; N, 19.06 実験値 C, 65.52; H, 4.76; N, 18.83
92		淡黄色結晶(ブタノール) (DMF-iso-Pr ₂ O) mp, 195-197°C (分解) 元素分析値 C ₁₈ H ₁₉ N ₃ · C ₄ H ₉ O ₂ · 5/4H ₂ O 理論値 C, 57.20; H, 6.12; N, 16.68 実験値 C, 57.20; H, 6.23; N, 16.53

【0132】実施例93

4-〔2-〔(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-〔2-〔(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル0.69g及び50%メチルアミン水溶液7mlの混合物を、封管中、外温80°Cで2時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去した。残渣をイソプロパノールとジイソプロピルエーテルで順次洗浄して0.52gの無色結晶を得た。イソプロパノールから再結晶して、融点170.5〜171.5°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₃₁N₅O₂

理論値 C, 72.12; H, 7.46; N, 14.02

実験値 C, 71.95; H, 7.72; N, 13.83

【0133】実施例94

4-〔2-〔(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸tert-

xt-ブチル

4-〔2-〔(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル0.80g及びN-メチルピペラジン1mlの混合物を、80°Cで6時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を脱水し、溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル-n-ヘプタン(1:3〜1:1)を溶出溶媒としたアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルとn-ヘプタンの混液で洗浄して0.74gの無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点140〜141°Cの無色針状晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₃₁N₅O₂

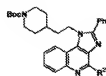
理論値 C, 71.45; H, 7.63; N, 15.15

実験値 C, 71.23; H, 7.65; N, 14.99

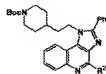
【0134】実施例93及び94の方法に従って、実施例95〜102の化合物を得た。

【0135】

【表36】



実施例	R ²	物性(再結晶溶媒)
95	NHMe	無色結晶(iso-PrOH) mp. 161-162°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 70.42; H, 7.34; N, 14.16 実験値 C, 70.31; H, 7.23; N, 13.95
96		無色結晶(iso-PrOH) mp. 162-162.5°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₇ N ₄ O ₃ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 71.51; H, 7.36; N, 13.45 実験値 C, 71.73; H, 7.35; N, 13.09
97		無色針状晶(MeOH) mp. 171-172°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ 理論値 C, 73.44; H, 7.66; N, 12.98 実験値 C, 73.44; H, 7.68; N, 12.83
98		無色結晶(iso-PrOH) mp. 189-190°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃ 理論値 C, 70.95; H, 7.26; N, 12.93 実験値 C, 71.22; H, 7.47; N, 12.94
99	NHBn	淡褐色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃) ppm. 0.99-1.06(2H, m), 1.25-1.40(3H, m), 1.43(9H, s), 1.80-1.90(2H, m), 2.50-2.60(2H, m), 3.95-4.05(2H, m), 4.59(2H, t, J=7.5Hz), 4.96(2H, d, J=5.5Hz), 6.11(1H, t, J=5.5Hz), 7.24-7.26(1H, m), 7.30-7.35(3H, m), 7.46(2H, d, J=7.5Hz), 7.50-7.55(4H, m), 7.60-7.65(2H, m), 7.94-7.98(2H, m) IR スペクトル ν (KBr) cm ⁻¹ : 3436, 1690 マススペクトル m/z: 561(M ⁺)



実施例	R ¹	物性
100		<p>淡黄色無晶形固体</p> <p>NMR スペクトル δ (CDCl₃)ppm: 1.00-1.08(2H,m), 1.30-1.35(1H,m), 1.38-1.42(2H,m), 1.43(3H,s), 1.83-1.90(2H,m), 2.57(2H,brs), 3.98(2H,brs), 4.61(2H,t,d, J=7.5Hz), 4.99(2H,d, J=6Hz), 7.33-7.35(1H,m), 7.39(2H,d, J=8Hz), 7.51-7.59(4H,m), 7.64-7.67(2H,m), 7.8-7.89(1H,m), 7.95-7.97(1H,m), 8.53(2H,d, J=6Hz)</p> <p>IR スペクトル ν (KBr) cm⁻¹: 3426, 1692</p> <p>マスマスペクトル m/z: 562(M⁺)</p>
101		<p>淡黄色無晶形固体</p> <p>NMR スペクトル δ (CDCl₃)ppm: 0.98-1.06(2H,m), 1.25-1.40(3H,m), 1.43(3H,s), 1.80-1.85(2H,m), 2.50-2.60(2H,m), 3.79(3H,s), 3.90-4.00(2H,m), 4.59(2H,t, J=7.5Hz), 4.67(2H,d, J=5.5Hz), 6.05(1H,brs), 6.86(2H,d, J=8.5Hz), 7.31(1H,t, J=7.5Hz), 7.40(2H,d, J=8.5Hz), 7.51-7.60(4H,m), 7.60-7.65(2H,m), 7.94(2H,d, J=8.5Hz)</p> <p>IR スペクトル ν (KBr) cm⁻¹: 3432, 1692</p> <p>マスマスペクトル m/z: 591(M⁺)</p>
102		<p>無色無晶形固体</p> <p>NMR スペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 0.87(2H,q, J=5H), 1.20-1.35(3H,m), 1.36(9H,s), 1.75(2H,q, J=7.5Hz), 2.54(2H,t, J=12.5Hz), 3.77(2H,d, J=12.5Hz), 4.64(2H,t, J=7.5Hz), 6.99(1H,t, J=8Hz), 7.34(2H,t, J=8Hz), 7.44(1H,t, J=7.5Hz), 7.56(1H,t, J=7.5Hz), 7.60-7.67(3H,m), 7.76-7.82(2H,m), 7.87(1H,d, J=7.5Hz), 8.16(1H,d, J=7.5Hz), 8.24(2H,d, J=8Hz), 9.03(1H,s)</p> <p>IR スペクトル ν (KBr) cm⁻¹: 2932, 1692</p> <p>マスマスペクトル m/z: 547(M⁺)</p>

【0137】実施例103

4-アミノ-2-フェニル-1-[2-(4-ビバリジノ-1H-イミダゾ-1-イル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-トリフルオロ酢酸塩

4-[2-(4-(4-メトキシベンジルアミノ)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ヒバリジンカルボン酸tert-ブチル0、3.0g及びトリフルオロ酢酸9mlの混合物を、外温65℃で6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残液にイソプロパノールを加えて析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して0.31gの淡黄色結晶を得た。エタノールとイソプロパノールの混液から再結晶して、融点223~224℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₆N₄・2CF₃CO₂H・H₂O

理論値 C, 52.51; H, 4.73; N, 11.34

実験値 C, 52.61; H, 4.45; N, 11.61

【0138】実施例104

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4-ビバリジノ

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4,

4-エチレンジオキシビバリジノ0、3.9g及び濃硫酸4mlの混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、10%水酸化ナトリウム水溶液にてpH1に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後脱水し、溶媒を除去して0.42gの無色結晶を得た。得られた結晶を酢酸エチル-n-ヘプタン(1:1)を溶出溶媒としたアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、0.32gの無色結晶を得た。イソプロパノールから再結晶して、融点163~165℃の無色針状結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₆N₄O

理論値 C, 68.23; H, 5.23; N, 13.84

実験値 C, 68.26; H, 5.31; N, 13.78

【0139】実施例105

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4-ビバリジノ オキシム

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4-ビバリジノ0、2.0g、塩酸ヒドロキシルアミン0.04g、酢酸ナトリウム0.09g及びメタノール4mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残

菌に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後脱水し、溶媒を留去して、0.25 gの無色固体を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点201~207℃(分解)の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{10}H_{10}ClN_2O \cdot 1/2 H_2O$

理論値 C, 64.41; H, 5.40; N, 16.33

実験値 C, 64.75; H, 5.32; N, 16.09

【0140】実施例106

4-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピベリジンカルボン酸tert-ブチル

4-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピベリジンカルボン酸tert-ブチル0.80 g及び5% *



実施例	R²	m	物性(再結晶溶媒)
107		1	無色結晶(塩酸塩)(MeOH) mp.258-261℃(分解) 元素分析値 $C_{14}H_{18}N_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 理論値 C, 53.79; H, 6.21; N, 15.68 実験値 C, 53.49; H, 6.14; N, 15.67
108		2	無色結晶(塩酸塩)(MeOH-CHCl₃-CH₂OH) mp.220-233℃(分解) 元素分析値 $C_{14}H_{18}N_4 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ 理論値 C, 56.36; H, 6.40; N, 15.46 実験値 C, 56.36; H, 6.15; N, 15.35
109		2	無色結晶(塩酸塩)(MeOH-isop-P₄O) mp.225-238℃(分解) 元素分析値 $C_{17}H_{24}N_4 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ 理論値 C, 61.27; H, 7.41; N, 13.61 実験値 C, 61.03; H, 7.44; N, 13.50

【0143】実施例110

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ピベリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・塩酸塩及びブチル酸塩

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(N-トリフェニルメチル-4-ピベリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン3.64 g、メタノール30 ml及びトリフルオロ酢酸10 mlの混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルで順次洗浄して、淡褐色結晶(トリフルオロ酢酸塩)を得た。得られた結晶に酢酸エチルを加え、水で抽出した後、水層を10%水酸化ナトリウム水溶液にてpH11に調整し、1,2-ジクロロエタンとメタノールの混液から抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後脱水し、溶媒を留去して、7.4 gの無色液体を得た。無色液体の一部を常法により塩酸塩とし、メタノールから再結晶して、融点257~265℃(分解)の無色結晶を得た。同様にして、常法により塩酸塩とし、メタノールから再結晶して、融点185.5~18

*パラジウム炭素0.30 gのメタノール80 ml懸濁液を、常圧常圧で12時間接触水素化した。反応後触媒を濾去し、濾液を濃縮後、残渣を酢酸エチル-メタノール(1:1~4:1)を抽出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して0.49 gの淡黄色結晶を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点138~139℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{20}H_{18}N_2O$

理論値 C, 73.66; H, 7.06; N, 12.27

実験値 C, 73.96; H, 7.21; N, 12.17

【0141】実施例106の方法に従って、実施例107~109の化合物を得た。

【0142】

【表38】

6.5℃(分解)の無色結晶を得た。

塩酸塩。

元素分析値 $C_{10}H_{10}ClN_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

理論値 C, 62.02; H, 5.89; N, 12.58

実験値 C, 62.08; H, 5.77; N, 12.60

ブチル酸塩。

元素分析値 $C_{10}H_{10}ClN_2 \cdot C_4H_9O_2 \cdot H_2O$

理論値 C, 61.77; H, 5.57; N, 10.67

実験値 C, 62.04; H, 5.40; N, 10.70

【0144】実施例111

4-フェノキシ-1-[2-(4-ピベリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・トリフルオロ酢酸塩

4-[2-(4-フェノキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピベリジンカルボン酸tert-ブチル0.30 gの塩化メチレン(0.5 ml)溶液に室温下、トリフルオロ酢酸1 mlを加えて1.5時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた淡黄色固体を、イソプロパノールとジイソプロピルエーテルで順次

洗浄して、0.36gの無色結晶を得た。塩化メチレンとエタノールの混液から再結晶して、融点211~216℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{20}H_{19}N_3O \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/8H_2O$

理論値 C, 61.44; H, 5.21; N, 11.46

実験値 C, 61.26; H, 5.05; N, 11.47

【0145】実施例112

4-クロロロ-2-フェニル-1-[2-(1-ビバジン-1-イル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-6-カルボン酸塩

4-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビバジンカルボン酸tert-ブチル1,20gの1,2-ジクロロエタン12ml溶液に、メタンサルホン酸1.2mlを加えて、室温で5分間攪拌した。反応混合物にイソプロパノールとエタノールを加えて析出した結晶を濾取し、1.24gの無色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点256~270℃(分解)の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{29}H_{29}ClN_5 \cdot 2CH_3SO_3H$

理論値 C, 49.35; H, 5.18; N, 11.99

実験値 C, 49.60; H, 5.11; N, 12.16

*【0146】実施例113

4-アミノ-1-[2-(4-ビバジン-1-イル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-6-カルボン塩

4-[2-(4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビバジンカルボン酸tert-ブチル1,57gと塩化水素酸エタノール溶液40mlの混合物を、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を脱水後溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して、1.01gの淡褐色結晶を得た。得られた結晶を塩化メチレン-メタノール(40:1~20:1)を溶出溶媒とするアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して無色結晶を得た。常法により塩酸塩とし、エタノールから再結晶して、融点243~244℃(分解)の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{29}H_{29}N_5 \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$

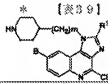
理論値 C, 59.12; H, 6.86; N, 20.28

実験値 C, 59.10; H, 6.83; N, 20.30

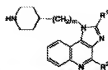
20 【0147】実施例110~113の方法に従って、実施例114~118の化合物を得た。

【0148】

【表39】



実施例	R ¹	B	n	物質(再結晶溶媒)
114	Ph	H	0	無色結晶(C ₁₈ H ₁₇ ClN ₅ ·AcOEt) mp.253~256℃(分解) 元素分析値 C ₂₁ H ₁₉ ClN ₅ 理論値 C, 69.51; H, 5.28; N, 16.44 実験値 C, 69.29; H, 5.19; N, 15.27
115	H	H	1	無色結晶[塩酸塩](MeOH-EtOH) mp.273~286℃(分解) 元素分析値 C ₂₀ H ₁₇ ClN ₅ ·2HCl 理論値 C, 51.42; H, 5.12; N, 14.99 実験値 C, 51.47; H, 5.08; N, 14.85
116	Ph	H	1	無色結晶[フルボ酸塩](MeOH) mp.268~271.5℃(分解) 元素分析値 C ₂₉ H ₂₉ ClN ₅ ·1/2C ₆ H ₅ CO ₂ H·3/2H ₂ O 理論値 C, 62.40; H, 5.67; N, 12.13 実験値 C, 62.52; H, 5.28; N, 12.19
117	H	H	2	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.258~267℃(分解) 元素分析値 C ₂₁ H ₁₉ ClN ₅ ·HCl 理論値 C, 59.12; H, 5.74; N, 15.95 実験値 C, 57.88; H, 5.45; N, 15.78
118	H	Cl	2	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (MeOH-iso-Pr ₂ O) mp.204~207.5℃ 元素分析値 C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₅ ·CF ₃ CO ₂ H·1/4H ₂ O 理論値 C, 48.78; H, 4.20; N, 11.88 実験値 C, 48.78; H, 4.34; N, 11.89



実施例	R ¹	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
119	OH	Cl	2	淡褐色結晶(C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ OH-MeOH) mp.240~245℃(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O・1/2H ₂ O 理論値 C, 60.09; H, 5.93; N, 16.49 実験値 C, 60.32; H, 5.72; N, 16.41
120	Me	Cl	2	淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.201~202℃ 元素分析値 C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ ・CF ₃ CO ₂ H・5/4H ₂ O 理論値 C, 51.82; H, 5.31; N, 12.04 実験値 C, 51.82; H, 5.12; N, 12.22
121	CF ₃	Cl	2	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.233~235℃ 元素分析値 C ₁₈ H ₁₀ ClF ₃ N ₂ ・CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 48.35; H, 3.85; N, 11.28 実験値 C, 48.31; H, 3.88; N, 11.21
122	Ph	H	2	無色結晶(塩酸塩)(EtOH) mp.191.5~192.5℃ 元素分析値 C ₂₀ H ₁₆ N ₂ ・2HCl・H ₂ O 理論値 C, 61.74; H, 6.31; N, 12.52 実験値 C, 61.59; H, 6.51; N, 12.44
123	Ph	Cl	3	無色針状結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.260~263℃(分解) 元素分析値 C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ ・CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 60.17; H, 5.05; N, 10.80 実験値 C, 59.94; H, 5.08; N, 10.80

[0150]

* * 【表41】



実施例	R ²	B	W	物性(再結晶溶媒)
124	Me	H	OH	無色結晶(塩酸塩)(EtOH) mp.189~201℃ 元素分析値 C ₁₈ H ₁₆ ClN ₂ ・HCl・7/2H ₂ O 理論値 C, 61.33; H, 7.29; N, 11.92 実験値 C, 61.21; H, 7.26; N, 11.80
125	Cl	Cl	OH	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp.249~253℃(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ ・CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 55.67; H, 4.30; N, 10.39 実験値 C, 55.73; H, 4.60; N, 10.47
126	Cl	Me	OH	無色針状結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp.255~262℃(分解) 元素分析値 C ₁₈ H ₁₁ ClN ₂ ・CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 60.17; H, 5.05; N, 10.80 実験値 C, 59.95; H, 5.03; N, 10.79
127	Cl	MeO	OH	淡黄色結晶(EtOH) mp.169~170℃ 元素分析値 C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O・1/2H ₂ O 理論値 C, 67.05; H, 6.10; N, 13.03 実験値 C, 67.32; H, 6.06; N, 13.02
128	Cl	H	N	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp.260~268℃(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₀ ClN ₂ ・CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 56.98; H, 4.58; N, 13.84 実験値 C, 56.76; H, 4.47; N, 13.82

[0151]

50 【表42】



実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
129	Cl		無色プリズム状晶(MeOH) mp.191-193℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClN ₄ 理論値 C, 70.57; H, 5.93; N, 14.33 実験値 C, 70.70; H, 6.08; N, 14.28
130	Cl		無色結晶(AcOEt) mp.156.5-157.5℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClN ₄ 理論値 C, 70.57; H, 5.93; N, 14.33 実験値 C, 70.54; H, 5.92; N, 14.21
131	Cl		無色結晶(EtOH) mp.169-171℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClN ₄ O 理論値 C, 67.26; H, 5.39; N, 14.26 実験値 C, 67.31; H, 5.55; N, 14.32
132	Cl		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (iso-PrOH) mp.158-163℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClN ₄ ·2CF ₃ CO ₂ H·3/2H ₂ O 理論値 C, 49.06; H, 4.42; N, 10.60 実験値 C, 49.04; H, 4.41; N, 10.73
133	Me		淡褐色結晶(AcOEt) mp.88-89℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ N ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 71.44; H, 7.24; N, 17.36 実験値 C, 71.25; H, 7.23; N, 17.63

【0152】

* * 【表43】

実施例		物性(再結晶溶媒)
134		無色無針状晶[フマル酸塩](EtOH) mp.201-212℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ ·1/2C ₄ H ₂ O ₄ ·5/2H ₂ O 理論値 C, 60.06; H, 5.88; N, 11.87 実験値 C, 60.07; H, 5.88; N, 11.60 比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = -12.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
135		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.215-221℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 59.00; H, 5.55; N, 11.01 実験値 C, 58.85; H, 5.63; N, 11.05
136		淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (MeOH-iso-PrOH) mp.225-232℃(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 58.24; H, 5.29; N, 11.32 実験値 C, 58.09; H, 5.29; N, 11.32
137		淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.224-224.5℃ 元素分析値 C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H·3/2H ₂ O 理論値 C, 51.35; H, 4.68; N, 10.41 実験値 C, 51.65; H, 4.32; N, 10.16

【0153】

【表44】



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
138	<i>n</i> -Bu	無色結晶(AcOEt) mp.130~131°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₇ ClN ₃ 理論値 C, 68.00; H, 7.34; N, 15.10 実験値 C, 67.76; H, 7.59; N, 14.96
139		無色結晶(トリフルオロ酢酸塩)(EtOH) mp.139~139.5°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₉ ClN ₃ ·3/2CF ₃ CO ₂ H·H ₂ O 理論値 C, 53.29; H, 5.59; N, 9.56 実験値 C, 53.23; H, 5.33; N, 9.56
140	Bn	淡黄色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp.230~234°C(分解) 元素分析値 C ₂₆ H ₂₅ ClN ₃ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 70.40; H, 6.28; N, 13.58 実験値 C, 70.41; H, 6.27; N, 13.54
141		淡黄色結晶(メタンスルホン酸塩)(MeOH) mp.198~207°C(分解) 元素分析値 C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ ·2CH ₃ SO ₃ H·H ₂ O 理論値 C, 51.71; H, 5.62; N, 8.93 実験値 C, 51.59; H, 5.42; N, 8.87

[0154]

* * [表45]



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
142		無色結晶(フマル酸塩)(MeOH) mp.224~229°C(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₁ ClN ₃ ·C ₄ H ₂ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 62.38; H, 5.80; N, 10.39 実験値 C, 62.46; H, 5.51; N, 10.42
143		無色結晶(フマル酸塩)(EtOH) mp.213.5~216°C(分解) 元素分析値 C ₂₆ H ₂₃ ClN ₃ O·C ₄ H ₂ O ₄ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 62.10; H, 5.49; N, 10.35 実験値 C, 61.94; H, 5.45; N, 10.30
144		無色結晶(トリフルオロ酢酸塩) (MeOH-iso-Pr ₂ O) mp.253~257°C(分解) 元素分析値 C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ S·CF ₃ CO ₂ H·1/2H ₂ O 理論値 C, 55.76; H, 4.86; N, 10.00 実験値 C, 55.67; H, 4.59; N, 9.99
145		無色結晶(トリフルオロ酢酸塩)(EtOH) mp.218~225°C(分解) 元素分析値 C ₂₈ H ₂₃ ClN ₃ OS·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 55.07; H, 4.62; N, 9.88 実験値 C, 54.91; H, 4.85; N, 9.77
146		無色結晶(トリフルオロ酢酸塩)(MeOH) mp.270~277°C(分解) 元素分析値 C ₂₆ H ₂₃ ClN ₃ O ₃ S·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 53.58; H, 4.49; N, 9.61 実験値 C, 53.51; H, 4.50; N, 9.62

[0155]

50 [表46]



実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
147		無色結晶[フマル酸塩](EtOH) mp.192~198℃(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₂₀ ClFN ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.72; H, 5.20; N, 10.32 実験値 C, 59.81; H, 5.07; N, 10.33
148		無色結晶[フマル酸塩](MeOH-iso-PrOH) mp.184~187℃(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₁₈ ClFN ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.72; H, 5.20; N, 10.32 実験値 C, 60.00; H, 4.91; N, 10.34
149		無色結晶[フマル酸塩](MeOH) mp.204~209℃(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₁₈ ClFN ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.72; H, 5.20; N, 10.32 実験値 C, 59.53; H, 4.92; N, 10.41
150		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.260~263℃(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₁₆ ClF ₄ N ₂ ·CF ₃ CO ₂ H·H ₂ O 理論値 C, 50.47; H, 3.73; N, 9.42 実験値 C, 50.33; H, 3.53; N, 9.51
151		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp.258~261℃(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₁₆ ClF ₄ N ₂ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 50.48; H, 3.22; N, 9.42 実験値 C, 50.28; H, 3.28; N, 9.46



実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
152		無色結晶[メタンスルホン酸塩](EtOH) mp.185~202℃(分解) 元素分析値 C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ ·CH ₃ SO ₃ H·5/4H ₂ O 理論値 C, 54.11; H, 5.63; N, 13.72 実験値 C, 54.13; H, 5.45; N, 13.63
153		無色結晶[フマル酸塩](MeOH-EtOH) mp.181~185.5℃(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₁₇ ClN ₃ ·C ₄ H ₂ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.37; H, 5.37; N, 13.31 実験値 C, 59.37; H, 5.11; N, 13.37
154		淡黄色針状結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.197.5~204℃(分解) 元素分析値 C ₂₀ H ₁₇ ClN ₃ ·CF ₃ CO ₂ H·1/4H ₂ O 理論値 C, 58.47; H, 4.84; N, 13.72 実験値 C, 58.45; H, 4.59; N, 13.72
155		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.250~255℃(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₁₇ ClN ₃ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 64.08; H, 4.86; N, 9.84 実験値 C, 63.81; H, 4.92; N, 9.63
156		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.144.5~145.5℃ 元素分析値 C ₂₈ H ₁₇ ClN ₃ O·CF ₃ CO ₂ H·3/2H ₂ O 理論値 C, 59.66; H, 5.01; N, 8.98 実験値 C, 59.44; H, 4.71; N, 9.04



実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
157		淡緑色結晶(トリフルオロ酢酸塩)(EtOH) mp.174~175℃ 元素分析値 C ₂₂ H ₁₇ ClF ₃ N ₃ ・CF ₃ CO ₂ H・5/4H ₂ O 理論値 C, 52.44; H, 4.32; N, 9.41 実験値 C, 52.54; H, 4.19; N, 9.53
158		無色結晶(トリフルオロ酢酸塩)(MeOH) mp.231~241℃(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₁ ClN ₃ O・CF ₃ CO ₂ H・1/2H ₂ O 理論値 C, 54.82; H, 4.60; N, 11.12 実験値 C, 54.73; H, 4.42; N, 11.21
159		無色結晶(トリフルオロ酢酸塩)(EtOH) mp.254~261℃(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₁ ClN ₃ S・CF ₃ CO ₂ H・1/4H ₂ O 理論値 C, 53.59; H, 4.40; N, 10.67 実験値 C, 53.53; H, 4.33; N, 10.90
160		無色結晶(トリフルオロ酢酸塩)(MeOH) mp.270~273℃(分解) 元素分析値 C ₁₆ H ₁₁ ClN ₄ ・CF ₃ CO ₂ H・1/2H ₂ O 理論値 C, 52.44; H, 4.60; N, 16.68 実験値 C, 52.15; H, 4.74; N, 16.95
161		淡褐色結晶(トリフルオロ酢酸塩)(EtOH-Et ₂ O) mp.203~203.5℃ 元素分析値 C ₁₆ H ₁₀ ClN ₂ S・CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 51.61; H, 4.13; N, 13.68 実験値 C, 51.48; H, 4.22; N, 13.52



実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
162		淡黄色結晶[塩酸塩](iso-PrOH) mp.245~249°C(分解) 元素分析値 C ₂₀ H ₁₉ FN ₃ ·2HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 60.70; H, 6.05; N, 11.60 実験値 C, 60.81; H, 5.93; N, 11.72
163		無色結晶[塩酸塩](EtOH) NMR スペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm:1.30~1.40(2H, m),1.55~1.70(1H, m),1.70~1.80(4H, m),2.65~2.80(2 H, m),3.10~3.25(2H, m),3.17(3H, s),4.73(2H, t, J=7.5 Hz),7.97(1H, t, J=7.5Hz),8.04(1H, t, J=7.5Hz),8.55~8.65(2H, m),8.84(1H, brs),9.06(1H, brs)
164		淡褐色結晶(AcOEt) mp.176~177.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₁₈ N ₄ 理論値 C, 74.36; H, 6.78; N, 18.85 実験値 C, 74.09; H, 6.90; N, 18.69
165		無色結晶[塩酸塩](MeOH-iso-PrOH) mp.300°C以上 元素分析値 C ₂₃ H ₁₇ F ₃ N ₃ ·2HCl·1/2H ₂ O 理論値 C, 57.70; H, 5.42; N, 10.77 実験値 C, 57.72; H, 5.12; N, 10.79
166		淡黄色結晶(iso-PrOH) mp.166~167°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O·H ₂ O 理論値 C, 69.82; H, 6.92; N, 14.80 実験値 C, 69.53; H, 6.97; N, 14.59



実施例	R¹	物性(再結晶溶液)
167		無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.218-219℃ 元素分析値 C ₂₂ H ₂₀ N ₄ ·3HCl 理論値 C, 53.68; H, 5.79; N, 17.89 実験値 C, 53.63; H, 6.01; N, 17.89
168		淡黄色結晶[塩酸塩](MeOH) mp.283-298℃(分解) 元素分析値 C ₂₁ H ₁₂ N ₄ S·2HCl·H ₂ O 理論値 C, 53.84; H, 5.81; N, 14.95 実験値 C, 53.59; H, 5.71; N, 14.82
169		淡黄色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.196-199℃ 元素分析値 C ₂₂ H ₁₄ N ₄ S·2HCl·3H ₂ O 理論値 C, 52.48; H, 6.41; N, 11.13 実験値 C, 52.44; H, 6.68; N, 11.13
170		淡黄色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.228-229℃ 元素分析値 C ₂₁ H ₁₄ N ₄ S·3/2CF ₃ CO ₂ H·1/2H ₂ O 理論値 C, 54.75; H, 5.09; N, 9.82 実験値 C, 54.46; H, 4.91; N, 10.00
171		淡黄色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.274-277℃(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₁₄ N ₄ S·2HCl·5/4H ₂ O 理論値 C, 56.84; H, 6.33; N, 11.53 実験値 C, 56.79; H, 6.11; N, 11.51



実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
172		Cl	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.189-190℃ 元素分析値 C ₂₀ H ₁₉ ClN ₃ S·3/2CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 51.58; H, 4.24; N, 9.63 実験値 C, 51.54; H, 4.28; N, 9.65
173		Cl	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.194-195℃ 元素分析値 C ₂₀ H ₁₉ ClN ₃ S·5/4CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 53.18; H, 4.42; N, 10.12 実験値 C, 53.18; H, 4.39; N, 10.39
174		Me	淡褐色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.243.5-246.5℃ 元素分析値 C ₁₃ H ₁₆ N ₄ ·2HCl·3/2H ₂ O 理論値 C, 57.82; H, 5.98; N, 15.24 実験値 C, 57.65; H, 6.33; N, 15.23
175		Me	淡褐色結晶[塩酸塩](EtOH) mp.224-225℃ 元素分析値 C ₁₃ H ₁₇ N ₄ ·2HCl·5/2H ₂ O 理論値 C, 56.21; H, 6.97; N, 14.25 実験値 C, 55.95; H, 6.70; N, 14.23
176	H		無色プリズム状結晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH-iso-Pr ₂ O) mp.189.5-192.5℃ 元素分析値 C ₁₇ H ₁₇ FN ₃ O·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 59.52; H, 4.80; N, 11.11 実験値 C, 59.41; H, 4.89; N, 11.16

[0161]

[表52]



実施例	R ²	物性(再結晶溶媒)
177	OPh	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp.214.3-215.5°C 元素分析値 C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O·OF ₃ CO ₂ H-1/2H ₂ O 理論値 C, 65.14; H, 5.29; N, 9.80 実験値 C, 65.40; H, 5.07; N, 9.85
178	NHPh	無色結晶(MeOH-iso-PrOH) mp.191-194°C 元素分析値 C ₂₃ H ₁₈ N ₄ 理論値 C, 77.82; H, 6.53; N, 15.65 実験値 C, 77.76; H, 6.59; N, 15.56
179	NHMe	淡黄色結晶(塩酸塩)(iso-PrOH) mp.209-210°C 元素分析値 C ₂₄ H ₂₀ N ₄ ·2HCl·7/4H ₂ O 理論値 C, 58.83; H, 8.69; N, 14.29 実験値 C, 58.86; H, 8.51; N, 14.13
180	NMe ₂	無色結晶(塩酸塩)(MeOH) mp.205-206.5°C 元素分析値 C ₂₄ H ₂₂ N ₄ ·2HCl·5/2H ₂ O 理論値 C, 58.02; H, 7.01; N, 13.53 実験値 C, 58.01; H, 7.02; N, 13.50
181		無色結晶(塩酸塩)(EtOH) mp.210-212°C 元素分析値 C ₂₆ H ₂₀ N ₄ ·2HCl·H ₂ O 理論値 C, 62.15; H, 6.62; N, 13.94 実験値 C, 61.98; H, 6.44; N, 13.85

[0162]

* * [表53]



実施例	R ²	物性(再結晶溶媒)
182	NHBn	無色結晶(塩酸塩)(iso-PrOH) mp.244-245°C 元素分析値 C ₂₉ H ₂₃ N ₄ ·2HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 65.75; H, 6.35; N, 12.78 実験値 C, 65.81; H, 6.13; N, 12.68
183		淡黄色結晶(塩酸塩)(EtOH) mp.190-193°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₀ N ₄ ·3HCl·2H ₂ O 理論値 C, 57.29; H, 6.13; N, 13.82 実験値 C, 57.46; H, 5.99; N, 13.77
184		淡黄色結晶(塩酸塩)(EtOH) mp.231.5-232°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ N ₄ ·3HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 58.23; H, 6.72; N, 14.55 実験値 C, 58.12; H, 6.93; N, 14.46
185		無色針状晶(塩酸塩)(EtOH) mp.187-189°C 元素分析値 C ₂₄ H ₂₃ N ₄ ·2HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 63.93; H, 6.99; N, 13.31 実験値 C, 64.05; H, 6.93; N, 13.32
186		無色結晶(塩酸塩)(EtOH-iso-PrOH) mp.194-195°C 元素分析値 C ₂₇ H ₂₃ N ₄ O·2HCl·3/2H ₂ O 理論値 C, 59.89; H, 6.70; N, 12.93 実験値 C, 59.72; H, 6.64; N, 12.85

【0163】実施例 187

1 → [2 → (N-*n*-ブチル-4-*n*-ピペリジル) エチル]
→ 4-クロロ-1-*H*-イミダゾ[4, 5-*c*]キノリン
・塩酸塩

4-クロロ-1 → [2 → (4-*n*-ピペリジル) エチル] →
1-*H*-イミダゾ[4, 5-*c*]キノリン・トリフルオロ
酢酸塩 1.20 g 及び炭酸カリウム 0.77 g の N, N-
ジメチルホルムアミド 6 ml 懸濁液中に室温下、臭化メ
チレン 0.30 ml を滴下し、5 時間攪拌した。反応混合
物に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 10 に
調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩
水で順次洗浄後脱水し、溶液を留去して 0.92 g の淡
黄色液体を得た。得られた液体をテトラヒドロフランに
溶解しシリカゲルを用いて濃縮し、濃液を濃縮して 0.
87 g の無色固体を得た。常法により塩酸塩とし、メタ
ノールと酢酸エチルの混液から再結晶して、融点 144
~ 158 °C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₁ H₂₇ Cl N₃ · 2 HCl · 1/2 H₂O

理論値 C, 55.70; H, 6.68; N, 12.37

実験値 C, 55.80; H, 6.65; N, 12.44

* 【0164】実施例 188

1 → [2 → (N-*n*-アセチル-4-*n*-ピペリジル) エチル]
→ 4-クロロ-1-*H*-イミダゾ[4, 5-*c*]キノリン
4-クロロ-1 → [2 → (4-*n*-ピペリジル) エチル] →
1-*H*-イミダゾ[4, 5-*c*]キノリン・トリフルオロ
酢酸塩 0.60 g のピリジン 4 ml 溶液中に、無水酢酸 2.
ml を加えて、室温下 1 時間攪拌した。反応後溶液を留去
し、残渣にイソプロパノールとジイソプロピルエーテル
を加え、析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエー
テルで洗浄して 0.45 g の無色結晶を得た。塩化メチレ
ンとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶して、融
点 183 ~ 186.5 °C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₀ H₂₅ Cl N₃O

理論値 C, 63.95; H, 5.93; N, 15.70

実験値 C, 63.81; H, 5.87; N, 15.61

【0165】実施例 187 及び 188 の方法に従って、
実施例 189 ~ 194 の化合物を得た。

【0166】

【表 54】

* 20



実施例	R ¹	B	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
189	Ph	H	Me	2	無色結晶(iso-PrOH) mp. 167~168 °C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₅ ClN ₃ 理論値 C, 71.19; H, 6.22; N, 13.84 実験値 C, 71.00; H, 5.18; N, 13.58
190	H	Cl	Bn	2	無色結晶(塩酸塩)(EtOH) mp. 235~246 °C (分解) 元素分析値 C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₃ · HCl · 1/4 H ₂ O 理論値 C, 60.01; H, 5.35; N, 11.68 実験値 C, 60.01; H, 5.52; N, 11.67
191	H	H	Bn	1	無色結晶(塩酸塩)(EtOH) mp. 248~257 °C (分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₅ ClN ₃ · HCl · 1/4 H ₂ O 理論値 C, 63.96; H, 5.72; N, 12.97 実験値 C, 63.98; H, 5.80; N, 12.93
192	Ph	H	Ac	2	無色結晶(CH ₂ Cl ₂ -iso-PrOH) mp. 154.5~160 °C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₅ ClN ₃ O · 1/8 H ₂ O 理論値 C, 69.06; H, 5.95; N, 12.87 実験値 C, 68.78; H, 5.78; N, 12.71

【0167】

【表 55】



実施例	R¹	n	物性(再結晶溶媒)
193		1	無色結晶(塩酸塩)(MeOH-iso-Pr₂O) mp. 268-280°C (分解) 元素分析値 C₂₃H₂₁N₃·2HCl·3/4H₂O 理論値 C, 62.37; H, 6.28; N, 12.85 実験値 C, 62.36; H, 6.45; N, 12.80
194		2	無色結晶(塩酸塩)(MeOH-iso-Pr₂O) mp. 150-150°C (分解) 元素分析値 C₃₃H₃₁N₃·2HCl·1/2H₂O 理論値 C, 63.71; H, 6.46; N, 12.38 実験値 C, 63.90; H, 6.68; N, 12.11

【0168】実施例195

4-クロロ-1-〔2-〔N-(4-フルオロフェニル
スルホニル)-4-ピペリジル]エチル]-1H-イミ
ダゾ〔4, 5-c〕キノリン
4-クロロ-1-〔2-〔4-ピペリジル)エチル]-
1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン・トリフルオロ
酢酸塩 0.50 g 及び炭酸カリウム 0.32 g の N, N-
ジメチルホルムアミド 2 ml 懸濁液中に室温下、塩化 p-
フルオロベンゼンスルホニル 0.23 g の N, N-ジメ
チルホルムアミド 3 ml 溶液を滴下して 5 時間攪拌した。
反応混合物に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて p
H 10 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と
飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して 0.3
5 g の無色固体を得た。メタノールとエタノールと水の
混液から再結晶して、融点 175~178.5°C の無色
結晶を得た。

元素分析値 C₂₆H₂₀ClFN₃O₃S

理論値 C, 58.41; H, 4.69; N, 11.85

実験値 C, 58.43; H, 4.52; N, 11.88

【0169】実施例196

1-〔2-〔N-メタンスルホニル-4-ピペリジル)
エチル]-4-フェノキシ-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕
キノリン 4-フェノキシ-1-〔2-〔4-ピペリ
ジル)エチル]-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリ
ン・トリフルオロ酢酸塩 1.00 g 及びトリエチルアミ
ン 0.57 ml の塩化メチレン 10 ml 溶液に室温下、塩化
メタンスルホニル 0.16 ml を滴下して 1.5 時間攪拌
した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出し
た。抽出液を水で洗浄後脱水し、溶媒を留去して無色液
体を得た。得られた無色液体を、酢酸エチルで酸化さ
せ、ジエチルエーテルで洗浄して、0.80 g の無色結
晶を得た。塩化メチレンと酢酸エチルの混液から再結晶
して、融点 173.5~176°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₆N₃O₃S

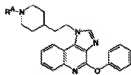
理論値 C, 63.98; H, 5.82; N, 12.44

実験値 C, 64.01; H, 5.96; N, 12.28

【0170】実施例196の方法に従って、実施例19
7~199の化合物を得た。

【0171】

【表56】



実施例	R ⁴	物性(再結晶溶媒)
197	Ts	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp. 201.5~202°C 元素分析値 C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₅ S 理論値 C, 68.42; H, 5.74; N, 10.64 実験値 C, 68.48; H, 5.83; N, 10.53
198	EtO ₂ C	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp. 132~133°C 元素分析値 C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₄ 理論値 C, 70.25; H, 6.35; N, 12.60 実験値 C, 70.13; H, 6.34; N, 12.50
199	BnO ₂ C	黄色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃) ppm: 1.37(2H, s), 1.50~1.70(1H, m), 1.76(2H, s), 2.09(2H, s), 2.81(2H, s), 4.23(2H, s), 4.63(2H, s), 5.18(2H, s), 7.25(1H, s), 7.50~7.40(5H, m), 7.39(2H, s), 7.44(2H, s), 7.50(1H, s), 7.51(1H, s), 7.57(1H, s), 7.58(1H, s), 7.90(1H, s), 7.94(1H, s), 8.04(1H, s), 8.51(1H, s) IR スペクトル ν (film) cm ⁻¹ : 1698 マススペクトル m/z: 306(M ⁺)

【0172】実施例200

4-〔2-〔4-アミノ-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-N-メチル-1-ビバリジンカルボキサミド
4-アミノ-1-〔2-〔4-ビバリジル〕エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-5-オキシド 3.7 g の塩化メチレン 10 ml 懸濁液を室温で 1 時間攪拌した後、析出した結晶を濾取して 0.56 g の無色結晶を得た。塩化メチレンとメタノールの混液から再結晶して、融点 216~218°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₄H₂₄N₄S・1/2H₂O

理論値 C, 60.45; H, 6.67; N, 22.26

実験値 C, 60.79; H, 6.66; N, 21.97

【0173】実施例200の方法に従って、実施例201の化合物を得た。

【0174】実施例201

4-〔2-〔4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-1-イル〕エチル〕-N-メチル-1-ビバリジンカルボキサミド 無色結晶

再結晶溶媒: メタノール

融点: 215~220°C (分解)

元素分析値 C₂₆H₂₄ClN₄S

理論値 C, 64.71; H, 5.65; N, 15.09

実験値 C, 64.80; H, 5.62; N, 14.96

【0175】実施例202

1-〔2-〔1-アミノ-4-ビバリジル〕エチル〕-4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-5-スルホン

4-クロロ-2-フェニル-1-〔2-〔4-ビバリジル〕エチル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-5-スルホン 7.5 g、1H-ピラゾール-1-カルボキシミジン・塩酸塩 0.40 g 及びトリエチルアミン 0.39 ml の N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を室温で 1 日時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にエタノールを加えて析出した結晶を濾取して 0.51 g の無色結晶を得た。エタノールから再結晶して、融点 270~273°C (分解) の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₄H₂₄ClN₄・HCl・1/2H₂O

理論値 C, 60.25; H, 5.69; N, 17.57

実験値 C, 60.47; H, 5.61; N, 17.36

【0176】以下、本発明化合物の優れた効果の一例として、ヒト細胞における TNF-α の産生阻害作用及び IL-1β の産生阻害作用の各試験結果を示す。

【0177】1. 培養中の血液細胞の調製

健康な成人志願者に静脈穿刺して、ノボ・ヘパリン 1000 (ノボ・ノルディスク A/S) を 170 μl 含有するプラスチック試験管中へ全血を約 50 ml 採取した。これから末梢血単核細胞 (PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell) を LeucoPAGTM (Becton Dickinson) 細胞分離管によって調製し、2 ml L-グルタミン (Life Technologies)、2.5 U/ml ヘニンリン-2.5 μg/ml ストレプトマイシン溶液 (Life Technologies) を含有し、10% 牛胎児血清 (Intergen Company) を添加した RPMI-1640 培養 (日本製薬株式会社) 中で、細胞密度 1×10⁶ 個/ml となるように培養した。

2. 被験化合物の調製

被験化合物は滅菌超純水やジメチルスルホキシドあるいは 0.1 規定塩酸で 20 μM となるように溶解してから生理食

塩水で系列希釈して用いた。化合物は 1.0×10^{-10} M から 1.0×10^{-6} M の濃度範囲で試験した。

3. 細胞の量産試験

先の培養中の細胞を $180 \mu\text{L}$ 添加した 96 穴（平底）Micro Test IIITM (tissue culture plate) (Becton Dickinson) 細胞培養用プレートに $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ のリボポリリサカライド (LPS) を $10 \mu\text{L}$ 添加した。その 30 分後、更に $1.0 \mu\text{L}$ の被験化合物の精製又は精製をウェルに添加し、プレートにプラスチック製の蓋をして、5% 二酸化炭素雰囲気において 37°C で 16 時間インキュベートした。

【0178】 4. ヒト TNF- α とヒト IL-1 β の定量

サンドイッチ法によるエンザイムイムノアッセイ法を構築して培養上清中のヒト TNF- α とヒト IL-1 β を定量した。96 穴（ウェル）のマイクロタイタープレートに希釈した抗サイトカイン抗体（一次抗体）を入れ、コートングとした。ウェルの洗浄後、培養上清を適量希釈してウェルに入れインキュベーションした。その後、サイトカインに対する二次抗体、二次抗体に対する三次抗体を、洗浄工程を繰り返しながら順次入れた。最終洗浄後、各ウェルにテトラメチルベンジジン溶液 (TMO) を入れ発色反応を開始した。1 規定硫酸で発色反応を停止

※した後、各ウェルの 450 nm の吸光度を $M-Vmax^{\text{TM}}$ マイクロプレートリーダー (Molecular Devices) で測定した。サイトカインの濃度は定量的ソフトウェア (SoftmaxTM Molecular Devices) で組織ヒトサイトカインを標準品として使った検量線と比較して決定した。ヒト TNF- α の定量にはモノクローナル抗ヒト TNF- α (ENZOGEN)、ポリクローナルウサギ抗ヒト TNF- α (Immun Bio-technologies Biorex)、ペルオキシダーゼ結合コナ抗ウサギ IgG (Jackson ImmunoResearch, Lab.), 組織ヒト TNF- α (INTERRA) をそれぞれ、一次、二次、三次抗体及び検量線用の標準品に用いた。ヒト IL-1 β の定量にはモノクローナル抗ヒト IL-1 β (Cistron)、ポリクローナルヒツジ抗ヒト IL-1 β (Biogenesis), HRP 結合コナ抗ウサギ IgG (Chemicon International), 組織ヒト IL-1 β (R&D Systems) をそれぞれ、一次、二次、三次抗体及び検量線用の標準品に用いた。TNF- α とヒト IL-1 β いずれの場合も各被験化合物の活性は、LPS と被験化合物で処理したときのサイトカインの誘導量を、LPS 単独で処理したときのサイトカインの誘導量で割った百分率 (%) で表した。結果を表 57 及び表 58 に示す。

【0179】

【表 57】

ヒト細胞における TNF- α の産生阻害作用

化合物	投与量 (μmol)				
	0.001	0.01	0.10	1.0	10
実施例 89	81	86	90	84	17
実施例 110	80	77	26	1	0
実施例 113	68	81	86	69	28
実施例 117	117	77	71	24	0
実施例 118	79	91	88	51	3
実施例 121	81	81	49	0	0

【0180】

※ 表 58】

ヒト細胞における IL-1 β の産生阻害作用

化合物	投与量 (μmol)				
	0.001	0.01	0.10	1.0	10
実施例 89	112	102	96	63	0
実施例 110	119	105	85	64	14
実施例 113	104	109	116	96	30
実施例 117	119	106	111	72	8
実施例 118	86	106	102	58	0
実施例 121	102	108	87	24	0

【0181】 これらの結果から、本発明化合物は優れた TNF α や IL-1 の産生阻害作用を示すことが明らかである。

【0182】

【発明の効果】 本発明化合物は優れた TNF α や IL-1 の産生阻害作用を示し、これらのサイトカインに起因する疾患の予防又は治療剤として極めて有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷		識別記号	P I	トレード (参考)	
A 6 1 K	31/47	6 1 0	A 6 1 K	31/47	6 1 0
	31/405	6 0 1		31/495	6 0 1
	31/535	6 0 6		31/535	6 0 6
	31/54	6 0 1		31/54	6 0 1
C 0 7 D	471/14	1 0 2	C 0 7 D	471/14	1 0 2
	495/14			495/14	D
(72)発明者 泉 智之			(72)発明者 加藤 遼一		
福井県勝山市猪野口37号1番地1北陸製薬株式会社内			福井県勝山市猪野口37号1番地1北陸製薬株式会社内		